



**Andrea Gabriela Peres Rodrigues Figueiredo** Transformações de cromona-3-carbaldeído e de  
**(E)-o-di-hidroxi-2-estirilcromonas**



**Andrea Gabriela Peres Rodrigues Figueiredo**   **Transformações de cromona-3-carbaldeído e de (E)- $\alpha$ -di-hidroxi-2-estirilcromonas**

Dissertação apresentada à Universidade de Aveiro para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Doutor em Química, realizada sob a orientação científica do Dr. Artur Manuel Soares da Silva e do Dr. Augusto Costa Tomé, respectivamente Professor Catedrático e Professor Associado com Agregação do Departamento de Química da Universidade de Aveiro.

Apoio financeiro do POCTI no âmbito do III Quadro Comunitário de Apoio.

Apoio financeiro da FCT e do FSE no âmbito do III Quadro Comunitário de Apoio.



Dedico este trabalho à minha família, professores e amigos pelo apoio incondicional.

## **o júri**

presidente

**Prof. Doutor João de Lemos Pinto**

Professor Catedrático do Departamento de Física da Universidade de Aveiro

**Prof. Doutora Ana Maria Ferreira Oliveira Campos**

Professora Catedrática do Departamento de Química da Escola de Ciências da Universidade do Minho

**Prof. Doutor José Abrunheiro da Silva Cavaleiro**

Professor Catedrático do Departamento de Química da Universidade de Aveiro

**Prof. Doutor Artur Manuel Soares da Silva**

Professor Catedrático do Departamento de Química da Universidade de Aveiro

**Prof. Doutor Augusto Costa Tomé**

Professor Associado com Agregação do Departamento de Química da Universidade de Aveiro

**Doutor José Enrique Rodriguez Borges**

Professor Auxiliar do Departamento de Química da Faculdade de Ciências da Universidade do Porto

**Doutor Pedro Miguel Pimenta Góis**

Investigador Auxiliar da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa

## **agradecimentos**

Ao Professor Doutor Artur Silva, orientador desta dissertação, o meu sincero reconhecimento pelos preciosos ensinamentos e incentivos que me transmitiu, dispensando-me uma disponibilidade e amizade constantes ao longo do desenvolvimento deste trabalho. Agradeço ainda a confiança depositada em mim e a incansável presença na toma de decisões difíceis, tendo sempre palavras sábias e carregadas de rigor e tranquilidade.

Ao Professor Doutor Augusto Tomé, co-orientador desta dissertação, o meu sincero reconhecimento pela sua valiosa orientação científica, pelo apoio e ensinamentos que sempre me transmitiu. Aprendi sempre algo quando falava consigo.

Ao Professor Doutor José Cavaleiro, Professor Catedrático do grupo de disciplinas de Química Orgânica do Departamento de Química da Universidade de Aveiro, desejo agradecer o acolhimento e apoio prestados ao longo da realização deste trabalho.

À Doutora Diana Pinto desejo expressar o meu reconhecimento pela valiosa colaboração, disponibilidade e sugestões que contribuíram, de forma inequívoca para o meu enriquecimento científico, bem como a amizade e o apoio que dela sempre pude receber.

Agradeço à Universidade de Aveiro e ao seu Departamento de Química a disponibilização dos meios necessários à execução experimental deste trabalho e à Fundação para a Ciência e a Tecnologia a concessão de uma Bolsa de Doutoramento (Ref. SFRH/BD/18387/2004) que permitiu a realização deste trabalho.

Ao Dr. Hilário Tavares e à Doutora Diana Patoilo, agradeço a disponibilidade que revelaram na obtenção de espectros de RMN.

À Dra. Cristina Barros agradeço o contributo prestado na obtenção de espectros de massa. À Dra. Maria Fernanda Lucas agradeço o valioso contributo prestado na obtenção das análises elementares.

Às minhas colegas de bancada Lúcia Almeida, Margarida Freitas, Diana Gonçalves e Diana Patoilo agradeço o apoio, sugestões e conhecimentos de carácter científico prestados ao longo da realização deste trabalho, e ainda pela amizade e bons momentos que com elas tive, e tenho, o prazer de partilhar.

Aos meus colegas e amigos de laboratório, agradeço a ajuda, amizade, boa disposição e espírito de inter-ajuda demonstrada durante este período de convivência.

À minha querida Mafalda um agradecimento muito especial pela amizade incondicional demonstrada ao longo destes anos em que não nos limitámos apenas a ser vizinhas de bancadas de trabalho. E nos momentos de desalento sempre... “Um sorriso! Um sorriso! Assim está melhor!”.

Às minhas queridas amigas portuenses, Tininha e Martita um bem hajam pela vossa amizade e por me apoiarem sempre principalmente nos momentos de maior dificuldade.

À minha querida tia Vilma pelo apoio incondicional, pela energia positiva que sempre me transmitiu e pela fé que sempre depositou em mim e no meu trabalho.

Aos meus irmãos um abraço forte que vem do fundo do coração pela alegria que me transmitem.

Aos meus pais um agradecimento muito especial pelo apoio e pela perseverança, ...um bem hajam por tudo o que são e me transmitiram.

Ao meu marido, Miguel, a ti te agradeço imensas coisas, que não vou enumerar, mas o amor supera tudo e tu tens sido uma rocha firme, um pilar seguro na minha vida. Obrigada por tudo.

Aos restantes membros de ambas as famílias um obrigado pelo apoio sempre dispensados.

## palavras-chave

Cromona-3-carbaldeído, ileto de azometino, cicloadição 1,3-dipolar, 1,5-electrociclização, (*E*)-*o*-di-hidroxi-2-estirilcromonas, método de Baker-Venkataraman, acoplamento oxidativo, (*E*)-2-estirilcromonolinhanos.

## resumo

Esta tese encontra-se subdividida em três partes. Na primeira faz-se o estudo do comportamento de iletos de azometino derivados da cromona-3-carbaldeído face a reacções pericíclicas que originam, maioritariamente, derivados pirrólicos. A segunda e terceira partes envolvem a síntese e a transformação de (*E*)-poli-hidroxi-2-estirilcromonas, por acoplamento oxidativo com o álcool coniferílico, para a obtenção de novos derivados do tipo linhano. Na primeira parte estudou-se a reactividade do ileto de azometino, gerado *in situ* através da reacção entre a cromona-3-carbaldeído e a *N*-metilglicina, em reacções de cicloadição 1,3-dipolar com vários dipolarófilos, tendo-se obtido maioritariamente cromonilpirrolidinas. Descreve-se ainda a síntese de novos derivados (2-hidroxibenzoil)pirrólicos, por reacção de 1,5-electrociclização de iletos de azometino, originados *in situ* através da condensação da cromona-3-carbaldeído com  $\alpha$ -aminoácidos.

Na segunda parte prepararam-se (*E*)-poli-alcoxi-2-estirilcromonas através do método de Baker-Venkataraman. Estas, por clivagem selectiva, originaram as (*E*)-poli-hidroxi-2-estirilcromonas, precursores de 2-estirilcromonolinhanos. Posteriormente, na terceira parte, procedeu-se ao acoplamento oxidativo, na presença de carbonato de prata, entre uma unidade de catecol presente nas 2-estirilcromonas e o álcool coniferílico. Estes novos derivados apresentam como principal característica a presença de uma unidade do tipo 1,4-benzodioxano, a qual tem sido associada a actividades biológicas, nomeadamente à hepatoprotectora. Foram também obtidos linhanos resultantes de acoplamento em outras posições, como sejam linhanos possuindo uma unidade do tipo 2,3-di-hidro-1-benzofurano.

Todos os compostos sintetizados foram elucidados estruturalmente através das técnicas de espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) e espectrometria de massa. A caracterização estrutural de alguns compostos exigiu o recurso a algumas técnicas de RMN bidimensionais como COSY, HSQC, HMBC e NOESY. A análise elementar e, em alguns casos, a análise por espectrometria de massa de alta resolução dos compostos será também apresentada.

## keywords

Chromone-3-carbaldehyde, azomethine ylide, 1,3-dipolar cycloaddition, 1,5-electrocyclization, (*E*)-*o*-di-hydroxy-2-styrylchromones, Baker-Venkataraman method, oxidative coupling, (*E*)-2-styrylchromonolignans.

## abstract

This thesis is composed by three parts. In the first one, the reactivity of azomethine ylides derived from chromone-3-carbaldehyde in pericyclic reactions is described, while the second and third ones involve the synthesis and transformation of (*E*)-polyhydroxy-2-styrylchromones. In the first part we describe the reactivity of the azomethine ylide, generated *in situ* by the reaction of chromone-3-carbaldehyde and *N*-methylglycine, in 1,3-dipolar cycloaddition reactions with several dipolarophiles, mainly giving chromonylpyrrolidines. It was also described the synthesis of new (2-hydroxybenzoyl)pyrroles by 1,5-electrocyclization reaction of azomethine ylides originated *in situ* by condensation of chromone-3-carbaldehyde with  $\alpha$ -amino acids. In the second part, (*E*)-polyalkoxy-2-styrylchromones were prepared by the Baker-Venkataraman method. After selective cleavage of the protective groups (*E*)-polyhydroxy-2-styrylchromones were obtained. In the third part it is described the oxidative coupling reaction of the catechol moiety (present in 2-styrylchromones) and coniferyl alcohol, in the presence of silver carbonate, that gave 2-styrylchromonolignans. Compounds with these structures have been associated to biological activities, namely hepatoprotection. Other lignans resulting from coupling reactions in other positions, namely 2,3-di-hydro-1-benzofuran type lignans were also obtained. All the synthesised compounds were structurally characterised using nuclear magnetic resonance (NMR) and mass spectrometry techniques. Structural characterization of some compounds required the use of two dimensional NMR techniques namely COSY, HSQC, HMBC and NOESY. Elemental analysis and, in some cases, high resolution mass spectrometry analysis of the compounds were also obtained.



## Abreviaturas

**AcOEt** – Acetato de etilo;

**AcOH** – Ácido acético;

**aq.** – Solução aquosa;

**Ar** – Grupo arilo;

**Bn** – Grupo benzilo;

**Cap.** – Capítulo;

**COSY** – Correlação espectroscópica homonuclear, bidimensional, em RMN;

**d** – Duplete;

**DBU** – 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undecen-7-eno;

**dd** – Duplo duplete;

**ddd** – Duplo duplete de dupletos;

**DMSO** – Dimetilsulfóxido;

**dt** – Duplo tripleto;

**e<sup>-</sup>** - Electrão;

**ed.** – Editado;

**EI** – Impacto electrónico, do inglês “electron ionization”;

**EM** – Espectrometria de massa ou espectro de massa;

**EMAR** – Espectrometria de massa de alta resolução;

**equiv.** – Equivalente (s);

**ESI** – Ionização por *electrospray*, do inglês “electrospray ionization”;

**FAB<sup>+</sup>** – Ionização por bombardeamento com átomos rápidos (modo positivo), do inglês “Fast Atom Bombardment”;

**β-Glc** – β-glucose;

**HMBC** – Correlação espectroscópica heteronuclear a longa distância, bidimensional, em RMN;

**HOMO** – Orbital molecular ocupada de maior energia, do inglês “highest occupied molecular orbital”;

**HSQC** – Correlação espectroscópica heteronuclear, bidimensional, em RMN;

**Int. rel.** – Intensidade relativa;

***J*** – Constante de acoplamento ( $^3J$  e  $^4J$  – constantes de acoplamento a 3 e a 4 ligações);

**LDL** – Lipoproteínas de baixa densidade, do inglês “Low Density Lipoproteins”;

**LUMO** – Orbital molecular desocupada de menor energia, do inglês “lowest unoccupied molecular orbital”;

**m** – Multiplete;

**M<sup>+•</sup>** - Ião molecular;

**Me** – Metilo;

**min.** – minuto;

**MOM** – éter metoximetílico, do inglês “methoxymethyl ether”;

***m/z*** – Razão massa/carga;

**NOE** – Efeito Nuclear de Overhauser;

**NOESY** – Efeito Nuclear de Overhauser, bidimensional;

**OBn** – Grupo benziloxilo;

**OH** – Grupo hidroxilo;

**OMe** – Grupo metoxilo;

**p.a.** – Puro para análise;

**pág.** – Página;

**p.f.** – Ponto de fusão;

**p.f.<sub>dec.</sub>** – Ponto de decomposição;

**Ph** – Grupo fenilo;

**PMNL’s** – Leucócitos polimorfonucleares, do ingles “polymorphonuclear leukocytes”;

**ppm** – Parte por milhão;

**q** – Quarteto;

**qui** – Quinteto;

**Ref.** – Referência;

**R<sub>f</sub>** – Factor de retardação, do inglês “retardation factor”;

**RMN** – Ressonância Magnética Nuclear;

**RMN de <sup>1</sup>H** – Ressonância Magnética Nuclear de protão;

**RMN de <sup>13</sup>C** – Ressonância Magnética Nuclear de carbono 13;

**s** – Singuleto;

**t** – Tripleto;

**Temp.** – Temperatura;

**Temp. amb.** – Temperatura ambiente;

**THF** – Tetra-hidrofurano;

**tlc** (ou TLC) – Cromatografia em camada fina, do inglês “thin layer chromatography”;

**TMS** – Tetrametilsilano;

**Vol.** – Volume;

$\delta$  - Desvio químico;

$\Delta\delta$  - Variação de desvio químico;

$\lambda$  - Comprimento de onda;

$\eta$  - Rendimento.



# Índice Geral

Agradecimentos.....	ix
Resumo.....	xi
Abstract.....	xiii
Abreviaturas.....	xv
Índice geral.....	xix

Índice Geral xix

## **TRANSFORMAÇÕES DE CROMONA-3-CARBALDEÍDO E DE (E)-O-DI- HIDROXI-2-ESTIRILCROMONAS..... 1**

**Capítulo 1.** Reacções de cicloadição 1,3-dipolares e de 1,5-electrociclicização envolvendo  
ileto de azometino gerados por reacção da cromona-3-carbaldeído com  $\alpha$ -aminoácidos ... 3

1.1 Introdução ..... 5

1.1.1 Reacções de cicloadição 1,3-dipolares ..... 5

1.1.2 Reactividade da cromona-3-carbaldeído ..... 12

1.1.3 1,5-Electrociclicização de 1,3-dipolos conjugados ..... 16

1.1.4 Propriedades de heterociclos pirrólicos naturais e sintéticos ..... 17

1.1.5 Síntese de benzoílpirróis..... 19

1.2 Síntese de cromonilpirrolidinas e benzoílpirróis ..... 21

1.2.1 Estudo da reactividade do ileto de azometino gerado por reacção da  
cromona-3-carbaldeído com a *N*-metilglicina face a alguns dipolarófilos simétricos 21

1.2.2 Estudo da reactividade do ileto de azometino gerado por reacção da  
cromona-3-carbaldeído com a *N*-metilglicina na ausência de dipolarófilos ..... 28

1.2.3 Reacção de cicloadição 1,3-dipolar entre o ileto de azometino gerado por  
reacção da cromona-3-carbaldeído com a *N*-metilglicina e a cromona-3-carbaldeído 30

1.2.4 Estudos de reactividade de ileto de azometino gerados por reacção da  
cromona-3-carbaldeído com  $\alpha$ -aminoácidos ou  $\alpha$ -aminoéster ..... 33

1.3	Caracterização estrutural de benzoílpirróis e cromonilpirrolidinas.....	45
1.3.1	Caracterização estrutural de 3- e 4-(2-hidroxibenzoílpirróis .....	45
1.3.2	Caracterização estrutural da 3-cromonilfuleropirrolidina .....	65
1.3.3	Caracterização estrutural dos derivados piridínicos .....	68
1.3.4	Caracterização estrutural das díades cromonilpirrolidina derivadas da <i>N</i> -fenilmaleimida.....	74
1.3.5	Caracterização estrutural das díades cromonilpirrolidina derivadas da cromona-3-carbaldeído.....	78
1.4	Conclusões.....	87
<b>Capítulo 2.</b>	<b>Síntese de (<i>E</i>)-poli-hidroxi-2-estirilcromonas.....</b>	<b>89</b>
2.1	Introdução .....	91
2.1.1	Ocorrência natural e actividade biológica de ( <i>E</i> )-2-estirilcromonas.....	91
2.1.2	Nomenclatura .....	93
2.1.3	Métodos de síntese de ( <i>E</i> )-2-estirilcromonas .....	96
2.2	Síntese dos reagentes de partida para a preparação de ( <i>E</i> )-poli-hidroxi-2-estirilcromonas .....	101
2.2.1	Protecção de grupos hidroxilo nos reagentes de partida .....	101
2.2.2	Síntese da 2'-hidroxi-4',6'-dimetoxiacetofenona .....	103
2.2.3	Síntese da 2'-hidroxi-3',4'-dimetoxiacetofenona .....	103
2.2.4	Síntese da 2'-hidroxi-3',4'-dibenziloxiacetofenona.....	107
2.2.5	Síntese dos ácidos 3,4-dimetoxicinâmico e 3,4-dibenziloxicinâmico.....	109
2.2.6	Síntese das ( <i>E</i> )-poli-hidroxi-2-estirilcromonas pelo método de Baker-Venkataraman.....	110
2.3	Caracterização estrutural de ( <i>E</i> )-poli-hidroxi-2-estirilcromonas e compostos precursores .....	123
2.3.1	Caracterização por ressonância magnética nuclear .....	123
2.3.2	Caracterização por espectrometria de massa.....	152

2.4	Conclusões .....	161
<b>Capítulo 3.</b>	Síntese de ( <i>E</i> )-2-estirilcromonolinhanos .....	163
3.1	Introdução .....	165
3.1.1	Ocorrência natural de flavolinhanos.....	165
3.1.2	Actividade biológica de flavolinhanos .....	169
3.1.3	Métodos de síntese de flavolinhanos .....	172
3.1.4	Nomenclatura de ( <i>E</i> )-2-estirilcromonolinhanos .....	184
3.2	Síntese de ( <i>E</i> )-2-estirilcromonolinhanos por acoplamento oxidativo.....	187
3.2.1	Síntese de ( <i>E</i> )-(2 <i>R</i> *,3 <i>R</i> *)-6-[2-(cromon-2-il)etenil]-2-hidroximetil-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,4-benzodioxano, 73a .....	191
3.2.2	Síntese de linhano ( <i>E</i> )-(2 <i>R</i> *,3 <i>R</i> *)-6-[2-(5,7-dimetoxicromon-2-il)etenil]-2-hidroximetil-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,4-benzodioxano, 73b .....	198
3.2.3	Síntese de ( <i>E</i> )-(2 <i>R</i> *,3 <i>R</i> *)-6-[2-(7,8-dimetoxicromon-2-il)etenil]-2-hidroximetil-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,4-benzodioxano, 73c .....	199
3.2.4	Síntese de ( <i>E</i> )-(2 <i>R</i> *,3 <i>R</i> *)-6-[2-(cromon-2-il)etenil]-2-hidroximetil-3-(3,4-dihidroxifenil)-1,4-benzodioxano, 81 .....	200
3.3	Caracterização estrutural de ( <i>E</i> )-2-estirilcromonolinhanos .....	203
3.3.1	Caracterização por ressonância magnética nuclear .....	203
3.3.2	Caracterização por espectrometria de massa .....	219
3.4	Conclusões .....	223
<b>Capítulo 4.</b>	Parte Experimental .....	225
4.1	Reagentes, solventes, sílicas e equipamentos utilizados.....	227
4.2	Reacções pericíclicas envolvendo iletos de azometino gerados por reacção da cromona-3-carbaldeído com $\alpha$ -aminoácidos (Capítulo 1) .....	229
4.2.1	Reacção entre o ileto de azometino 6a e vários dipolarófilos .....	229
4.2.2	Reacções do ileto de azometino 6a na ausência de dipolarófilos.....	233
4.2.3	Reacção da cromona-3-carbaldeído com $\alpha$ -aminoácidos.....	235

4.3	Síntese de ( <i>E</i> )-poli-hidroxi-2-estirilcromonas (Capítulo 2).....	241
4.3.1	Protecção de grupos hidroxilo de acetofenonas .....	241
4.3.2	Protecção de grupos hidroxilo do ácido 3,4-di-hidroxicinâmico .....	246
4.3.3	Síntese de ( <i>E</i> )-poli-alcoxi-2-estirilcromonas pelo método de Baker-Venkataraman.....	247
4.3.4	Síntese de ( <i>E</i> )-poli-hidroxi-2-estirilcromonas.....	257
4.3.5	Clivagem de grupos metilo e benzilo .....	258
4.4	Síntese de ( <i>E</i> )-2-estirilcromonolinhanos (Capítulo 3).....	260
4.4.1	Reacção de acoplamento oxidativo entre a ( <i>E</i> )-3',4'-di-hidroxi-2-estirilcromona e o álcool coniferílico, na presença de Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> .....	260
4.4.2	Reacção de epimerização da mistura de cromonolinhanos .....	261
4.4.3	Reacção de acoplamento oxidativo entre a ( <i>E</i> )-3',4'-di-hidroxi-5,7-dimetoxi-2-estirilcromona e o álcool coniferílico, na presença de Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> .....	263
4.4.4	Reacção de acoplamento oxidativo entre a ( <i>E</i> )-3',4'-di-hidroxi-2-estirilcromona e o álcool coniferílico, na presença de Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> .....	264
4.4.5	Síntese de ( <i>E</i> )-(2 <i>R</i> *,3 <i>R</i> *)-6-[2-(cromon-2-il)etenil]-2-hidroximetil-3-(3,4-dihidroxifenil)-1,4-benzodioxano por clivagem do grupo metilo utilizando BBr <sub>3</sub> .....	266
<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....		269



**TRANFORMAÇÕES DE  
CROMONA-3-CARBALDEÍDO E DE  
(*E*)-*O*-DI-HIDROXI-2-ESTIRILCROMONAS**



# **Capítulo 1.**

**Reacções de cicloadição 1,3-dipolares e de 1,5-electrociclização  
envolvendo iletos de azometino gerados por reacção da  
cromona-3-carbaldeído com  $\alpha$ -aminoácidos**



## 1.1 Introdução

Nesta primeira parte do trabalho, estudou-se a reactividade do ileto de azometino, gerado *in situ* a partir da cromona-3-carbaldeído e da *N*-metilglicina, face a vários dipolarófilos bem como a sua reactividade na ausência de dipolarófilos. Estes estudos permitiram a preparação de uma série de novos compostos do tipo benzoípirrol e cromonilpirrolidina.

Considerando que os pirróis possuem muitas aplicações na medicina e em tecnologia,<sup>1</sup> o estudo de rotas sintéticas para construção deste tipo de compostos são, portanto, de interesse relevante. Neste sentido os derivados pirrólicos descritos neste trabalho poderão ser potenciais agentes biologicamente activos.

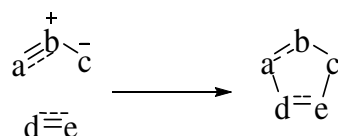
Atribuir-se-á maior destaque à reacção de cicloadição 1,3-dipolar, uma vez que é a reacção base deste estudo, e posteriormente à reacção de 1,5-electrociclicização. Devido ao relevo que as reacções de cicloadição 1,3-dipolares e as reacções de 1,5-electrociclicização têm neste trabalho achou-se importante salientar alguns dos seus aspectos mais importantes, como seja a abordagem a uma das espécies intervenientes, os 1,3-dipolos, e mais concretamente aos iletos de azometino. Focam-se algumas sínteses de iletos de azometino, a sua reactividade e aplicabilidade sintética. Aborda-se igualmente a reactividade da cromona-3-carbaldeído, uma vez que será a molécula base para a síntese dos benzoípirróis e cromonilpirrolidinas pretendidos, e a sua utilidade sintética como precursor de 1,3-dipolos. Faz-se ainda alusão a heterociclos pirrólicos naturais e sintéticos, suas actividades e sínteses de pirróis, mais concretamente benzoípirróis.

### 1.1.1 Reacções de cicloadição 1,3-dipolares

As reacções de cicloadição 1,3-dipolares envolvem um dipolo e um dipolarófilo (alceno ou alcino, simétrico ou assimétrico), permitindo desta forma a obtenção de compostos heterocíclicos pentagonais. São reacções do tipo  $[\pi 4 + \pi 2]$ , uma vez que se encontram envolvidos seis electrões  $\pi$ . Nestas reacções intervêm compostos 1,3-dipolares, normalmente gerados *in situ*, os quais por adição a um dipolarófilo originam um anel cíclico por formação de duas ligações sigma adicionais. Estes produtos cíclicos recém-formados são heteronucleares, uma vez que os 1,3-dipolos usados também o são. É

importante realçar a importância que os compostos 1,3-dipolares tiveram a partir da década de 60 (século XX) na construção de novos compostos heterocíclicos.<sup>2</sup>

Nas reacções de cicloadição 1,3-dipolares uma molécula formalmente zwitteriónica ( $a=b^+-c^-$ ; 1,3-dipolo), adiciona-se a um alceno ou alcino; ( $d\equiv e$ , dipolarófilo) para formar um heterociclo possuindo um anel de cinco lados (Esquema 1).<sup>3</sup>



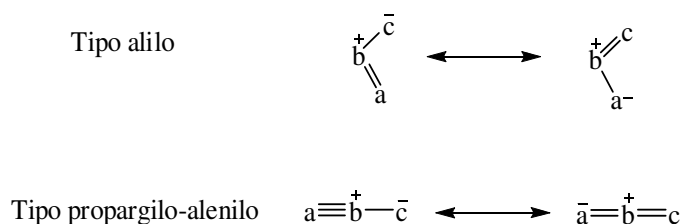
**Esquema 1** Representação esquemática da espécie 1,3-dipolar e do dienófilo, numa reacção de cicloadição 1,3-dipolar.

De seguida, apresentam-se algumas das principais características das reacções de cicloadição 1,3-dipolares. É proposto para estas reacções um mecanismo do tipo *concertado*, isto é, ocorrendo a formação simultânea de duas ligações  $\sigma$ , com ruptura de duas ligações  $\pi$ , passando os compostos por um estado de transição cíclico. Estas reacções são *estereoespecíficas*, uma vez que a estereoquímica dos reagentes de partida reflecte-se na estereoquímica dos produtos, isto para o dipolo e para o dipolarófilo. Outra característica muito importante é o facto de serem *regiosselectivas*. Uma forma de se explicar este facto é através da análise da interação das orbitais moleculares HOMO/LUMO dos reagentes. Algumas reacções de cicloadição 1,3-dipolares podem ser controladas principalmente pela interação HOMO (dipolo) – LUMO (dipolarófilo) e outras controladas pela interação LUMO (dipolo) – HOMO (dipolarófilo). De destacar que a energia destas orbitais pode ser aumentada ou diminuída pela introdução de grupos dadores ou sacadores de electrões. No entanto, na maior parte das reacções de cicloadição 1,3-dipolares verifica-se que tanto a interação HOMO (dipolo) – LUMO (dipolarófilo) e LUMO (dipolo) – HOMO (dipolarófilo) são importantes. A velocidade destas reacções pode ser aumentada pela introdução de grupos dadores ou sacadores de electrões em qualquer um dos dois reagentes. A alteração do controlo orbital de HOMO (dipolo) – LUMO (dipolarófilo) para

LUMO (dipolo) – HOMO (dipolarófilo) (ou vice-versa) pode ter consequências na regioselectividade de uma determinada reacção.

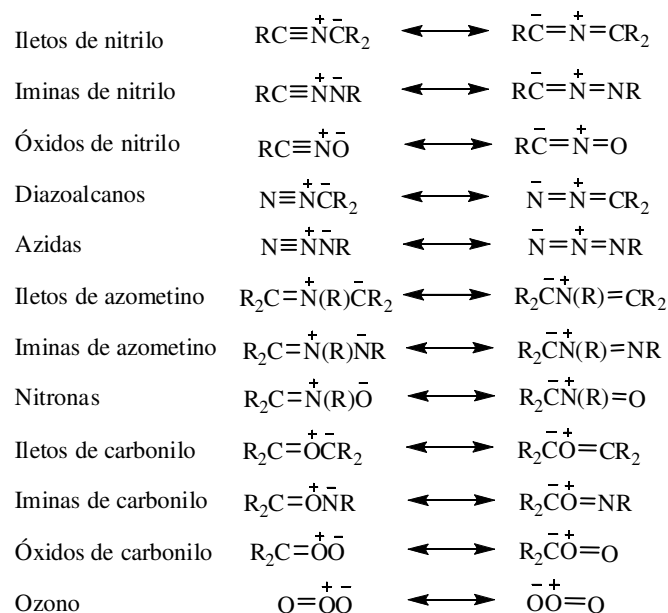
### 1.1.1.1 Os 1,3-dipolos

Os 1,3-dipolos são uma família muito interessante de precursores de compostos cíclicos, e basicamente são constituídos por três átomos sobre os quais estão distribuídos quatro electrões  $\pi$ . Os três átomos que constituem o dipolo podem arranjar-se numa grande variedade de combinações utilizando átomos de carbono, azoto e oxigénio. Os 1,3-dipolos podem subdividir-se em dois grupos: os do tipo alilo (apresentam apenas uma ligação dupla e possuem estrutura angular) e os do tipo propargilo/alenilo (apresentam uma ligação tripla numa das suas formas canónicas e têm estrutura linear) (Figura 1).



**Figura 1** Representação de híbridos de ressonância dos dois tipos de 1,3-dipolos.

A estrutura dos compostos 1,3-dipolares só pode ser representada em formas “zwiteriónicas” onde a carga formal positiva está localizada no átomo central e a carga formal negativa está distribuída pelos dois átomos terminais. A designação “1,3-” do dipolo deriva do facto destas espécies se ligarem aos sistemas insaturados pelos átomos 1 e 3 e não da localização das suas cargas formais. São conhecidos 18 1,3-dipolos formados apenas por átomos de C, N e O (12 do tipo alilo e 6 do tipo propargilo-alenilo). São também conhecidos 1,3-dipolos com outros heteroátomos (S ou P, por exemplo). Como exemplos de famílias de compostos 1,3-dipolares têm-se as azidas, o ozono, as nitronas, os iletos de azometino, as iminas de azometino, as iminas de nitrilo, os óxidos de carbonilo, os óxidos de nitrilo e os diazoalcanos (Figura 2).

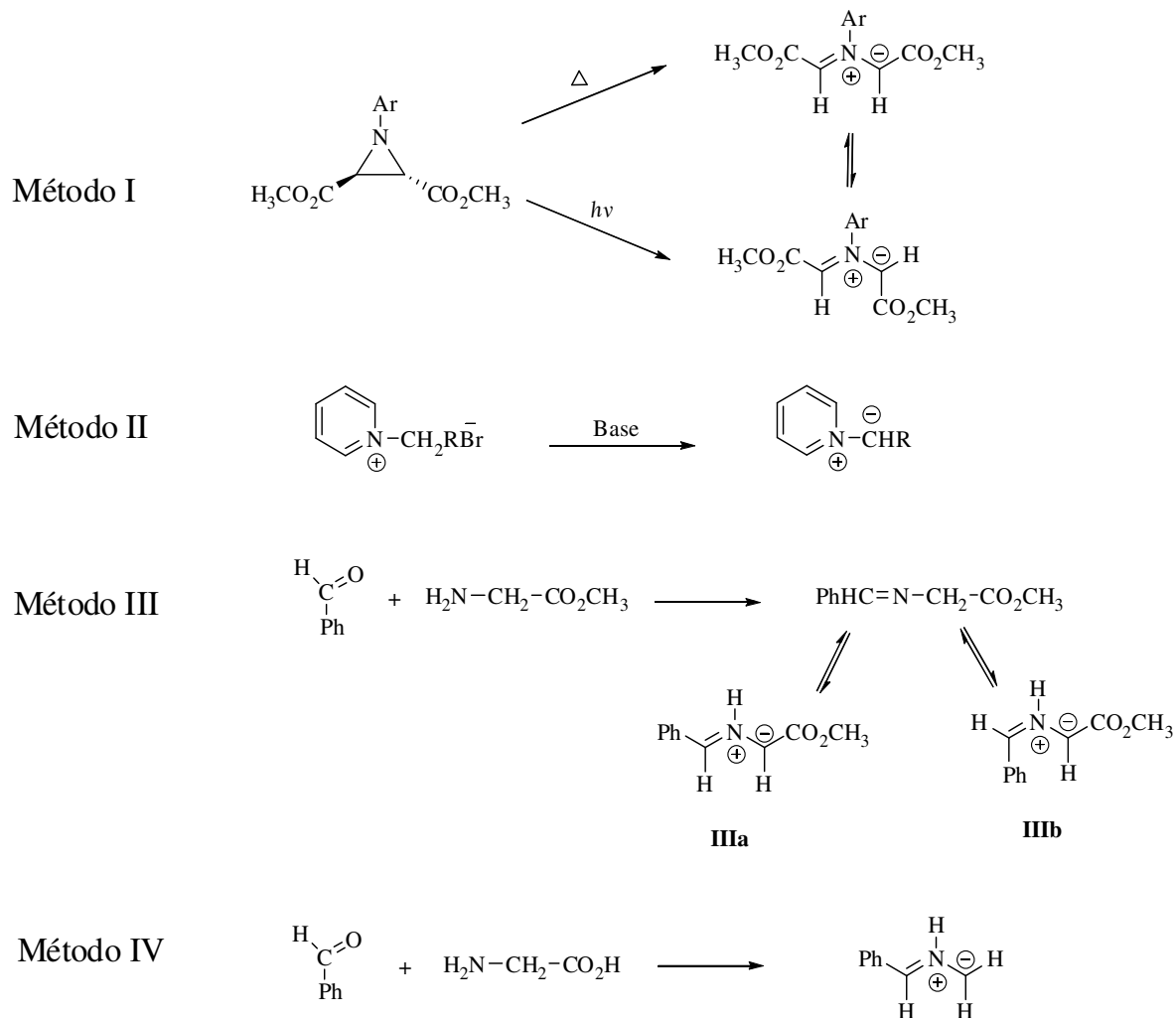


**Figura 2** Alguns exemplos de 1,3-dípolos.

#### 1.1.1.1 Iletos de azometino: síntese e reactividade

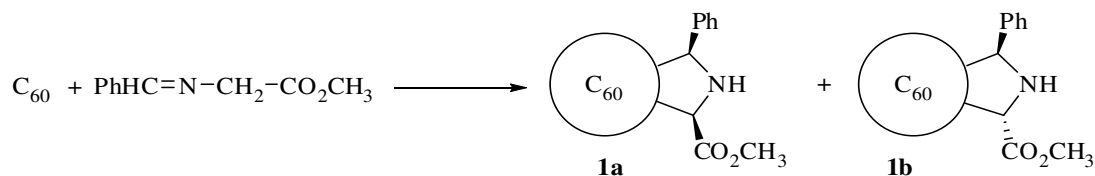
Os iletos de azometino são uma das espécies mais reactivas e versáteis dentro da classe dos 1,3-dípolos. Por serem espécies extremamente instáveis, estes dípolos são geralmente gerados *in situ* na presença do dipolarófilo. Eles podem ser gerados por uma grande variedade de métodos,<sup>4</sup> dos quais se destacam a termólise ou fotólise de aziridinas (Método I), a desidro-halogenação de sais de iminas (Método II) e a transposição de um protão em iminas derivadas de  $\alpha$ -aminoésteres (Método III) e a condensação entre um composto carbonílico e um  $\alpha$ -aminoácido com subsequente descarboxilação (Método IV) (Esquema 2).





Esquema 2

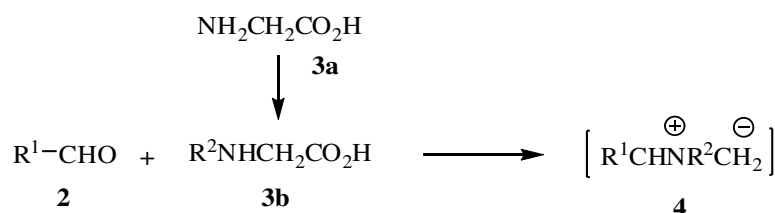
A síntese a partir de ésteres de  $\alpha$ -aminoácidos ou aminoácidos é talvez uma das vias mais simples e versáteis de gerar iletos de azometino – método III e IV (Esquema 2). Como exemplo, estes métodos têm em conta o facto de iminas obtidas a partir da condensação de aldeídos e cetonas com ésteres de  $\alpha$ -aminoácidos ou aminoácidos, quando em solução, se encontrarem em equilíbrio com as suas formas tautoméricas **IIIa** e **IIIb** (caso método III, Esquema 2). Tais tautómeros **IIIa** e **IIIb**, na presença de dipolarófilos, como por exemplo o [60]fulereno, dão origem aos diastereómeros **1a** e **1b**, respectivamente (Esquema 3).<sup>5</sup>



Esquema 3

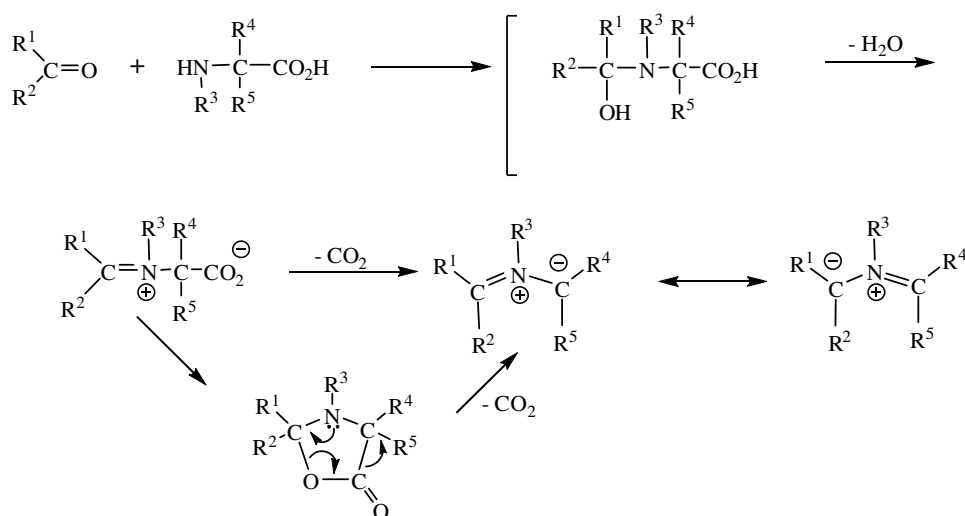
Prato e colaboradores,<sup>6</sup> num trabalho publicado em 1993, efectuaram a síntese de uma fuleropirrolidina, com bom rendimento, a partir da adição de paraformaldeído e *N*-metilglicina ao [60]fulereno, em tolueno a refluxo. Desde então, este método envolvendo a reacção de cicloadição 1,3-dipolar é um dos mais importantes para funcionalização do [60]fulereno, podendo ser utilizado na síntese de uma grande diversidade de derivados do tipo pirrolidinofulerenos.<sup>7</sup>

Os iletos de azometino são amplamente utilizados como precursores 1,3-dipolares para acoplamento de outras moléculas ao fulereno, originando pirrolofulerenos, nos vários estados de oxidação, nos quais os grupos substituintes variam consoante a finalidade desejada para o respectivo derivado fulerenóide. No ileto de azometino **4** apresentado como exemplo no Esquema 4, o grupo substituinte  $\text{R}^1$  pode variar por alteração do aldeído **2** precursor, sendo o grupo substituinte  $\text{R}^2$  dependente dos substituintes presentes no grupo amina no aminoácido **3b**. De acordo com a literatura, a *N*-metilglicina é descrita como sendo o aminoácido mais usado na obtenção de iletos de azometino, podendo-se variar o aldeído, introduzindo-se desta forma um substituinte na posição C-1 do anel pirrolidina fundido. Nos casos em que se pretende alterar o substituinte  $\text{R}^2$ , é necessário transformar o aminoácido **3a**, tornando-o adequadamente substituído (Esquema 4).



Esquema 4

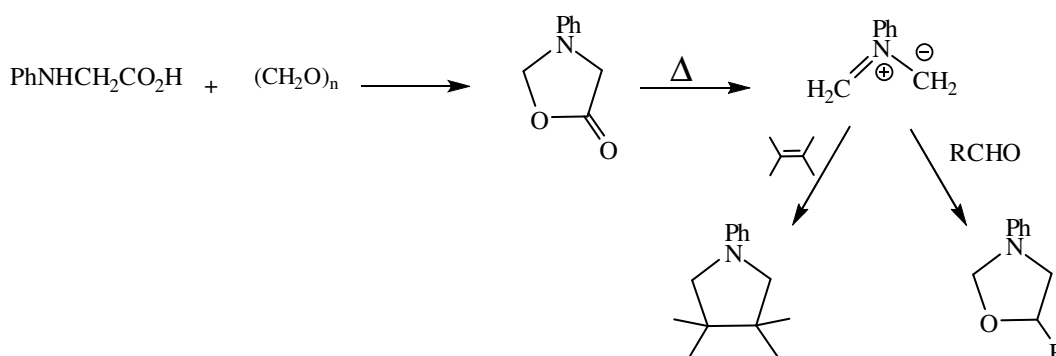
De modo semelhante, iminas formadas a partir da condensação de compostos carbonílicos com  $\alpha$ -aminoácidos também geram iletos de azometino (do tipo não estabilizados, Método IV, já referido), segundo o mecanismo proposto por Rizzi em 1970 (Esquema 5).<sup>8</sup> De acordo com esse mecanismo, o ataque do grupo terminal amino ao composto carbonílico gera a imina que, por descarboxilação, dá origem ao respectivo ileto de azometino.



Esquema 5

Tsuge e colaboradores, em 1987, apresentaram pela primeira vez o isolamento de um intermediário tipo 5-oxazolidinona gerado pela condensação de  $\alpha$ -aminoácidos com compostos carbonílicos.<sup>9</sup> Estes referenciam, tal como Rizzi, que o aquecimento de  $\alpha$ -aminoácidos com uma série de compostos carbonílicos gera iletos de azometino *N*-substituídos e não substituídos, do tipo não estabilizado, através de eliminação de água e dióxido de carbono. Estes iletos podem ser captados por alcenos, alcinos e compostos de carbonilo produzindo pirrolidinas, pirrolinas e oxazolidinas, respectivamente (Esquema 6). No seu artigo os autores referem que a reacção envolve um intermediário 5-oxazolidinona que por vezes pode ser isolado. O isolamento de intermediários tipo 5-oxazolidinona e o seu posterior aquecimento gera, por descarboxilação, o respectivo ileto o qual, por reacção

com um alceno ou aldeídos, origina a pirrolidina ou a oxazolidina correspondentes, respectivamente.

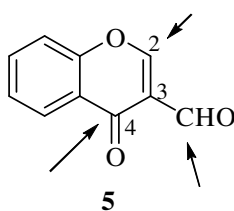


**Esquema 6**

Algumas das vantagens associadas a este método de síntese envolvendo compostos carbonílicos e derivados de  $\alpha$ -aminoácidos, bastante utilizado no nosso grupo de investigação, inclui o uso de materiais de partida comercialmente disponíveis e de baixo custo, o facto de a reacção ser realizada num só passo e sob condições reaccionais neutras permitindo desse modo o uso de uma variedade de dipolarófilos

### 1.1.2 Reactividade da cromona-3-carbaldeído

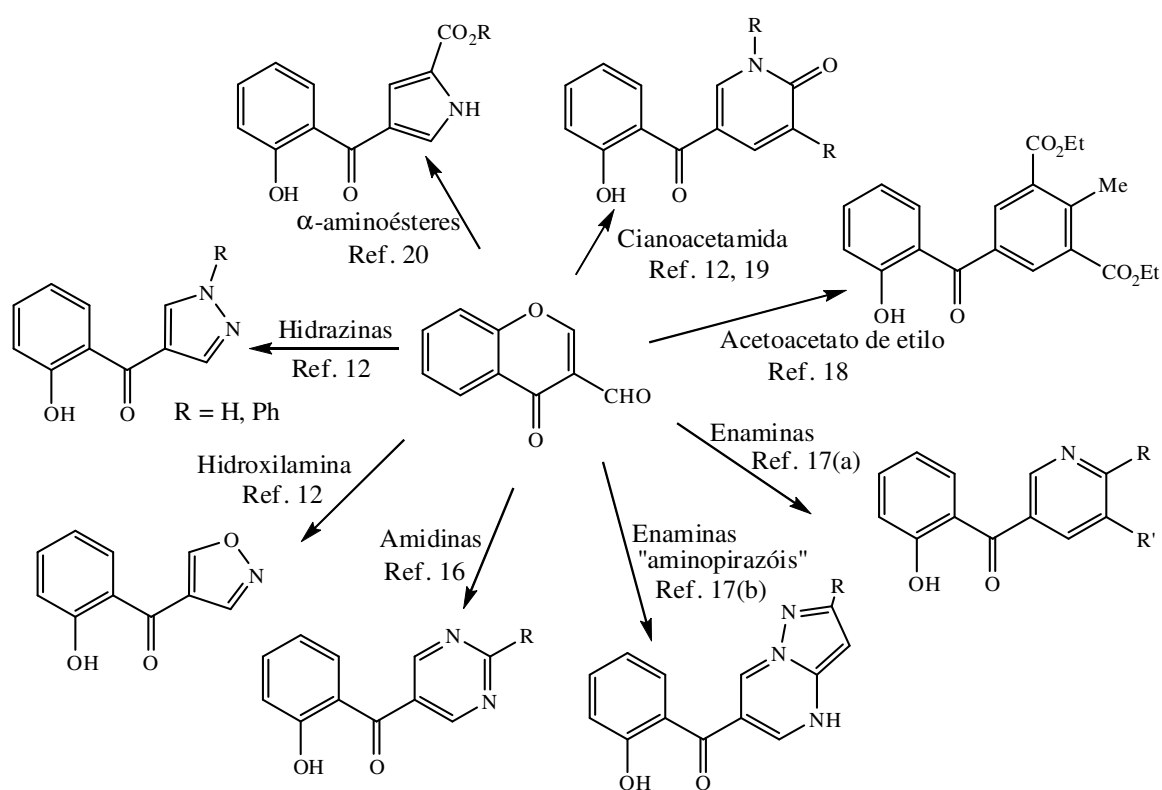
A cromona-3-carbaldeído tem sido extensivamente usada na síntese de vários sistemas heterocíclicos desde que a sua síntese foi descrita em 1973.<sup>10,11</sup> Ao longo dos anos a reactividade de tão versátil composto tem vindo a ser amplamente revista.<sup>11-15</sup> O potencial sintético desta molécula deve-se, essencialmente, à reactividade dos seus centros electrófilos: C-2, C-4 e grupo formilo (Figura 3).<sup>11</sup> A cromona-3-carbaldeído pode actuar como aceitador de Michael, com abertura do anel 4-piranona, e pode actuar como heterodieno ou como dienófilo. A cromona-3-carbaldeído permite o acesso a novos compostos heterocíclicos retendo o anel cromona ou a derivados contendo a unidade 2-hidroxibenzoílo, a qual resulta da abertura do anel 4-piranona.



**Figura 3** Estrutura química da cromona-3-carbaldeído (**5**) evidenciando os três centros electrófilos.

Como já foi referido, a cromona-3-carbaldeído pode participar numa vasta gama de reacções,<sup>11</sup> nomeadamente a adição nucleófila [quer utilizando nucleófilos monofuncionais (compostos metilénicos activados e nucleófilos azotados), quer utilizando nucleófilos bifuncionais], reacções de ciclocondensação e reacções de cicloadição (participando como heterodieno ou como dienófilo). Dentro do contexto das reacções de cicloadição 1,3-dipolares, estas moléculas podem ser utilizadas como precursores de 1,3-dípolos ou ainda como dipolarófilos. Dentro do trabalho por nós desenvolvido, a cromona-3-carbaldeído desempenhou um papel bastante importante, uma vez que funcionou como precursor de espécies reactivas que participaram em reacções de cicloadição 1,3-dipolares e/ou de 1,5-electrociclicização.

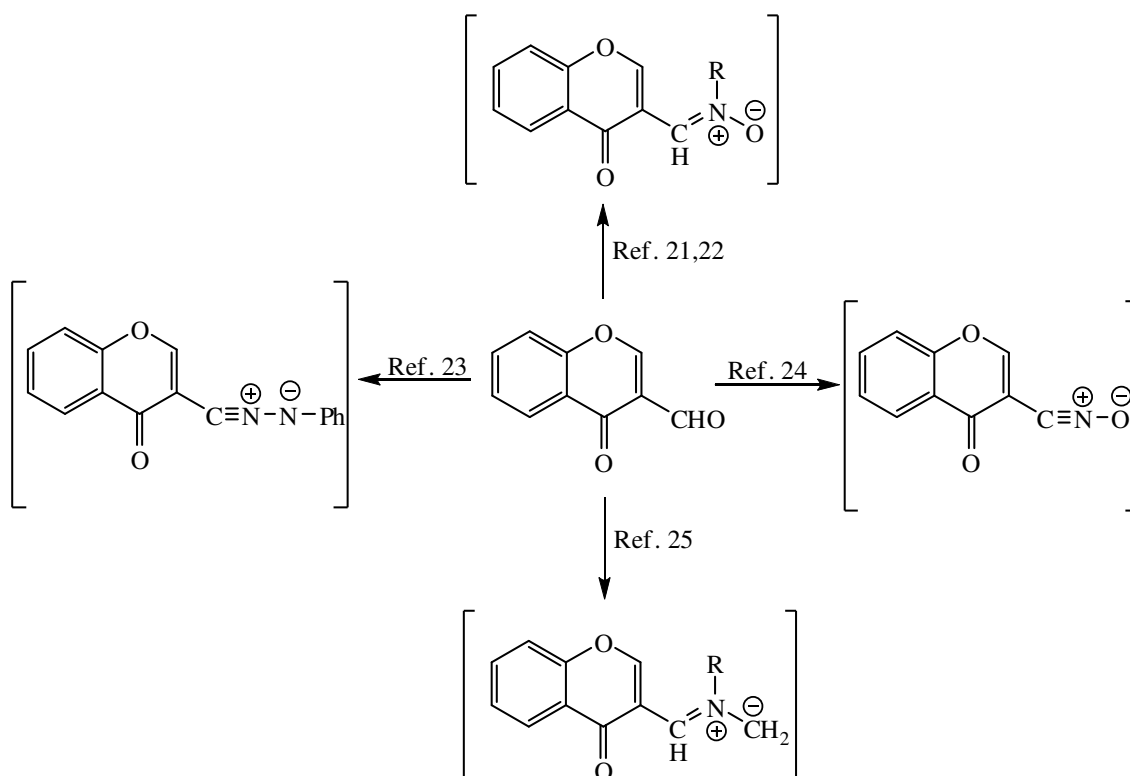
Por outro lado, na literatura encontra-se descrito a obtenção de vários compostos contendo grupos 2-hidroxibenzoílo formados a partir da cromona-3-carbaldeído. Estes compostos são obtidos pelas mais diversas vias, possibilitando a obtenção de uma vasta gama de compostos carbo- e heterocíclicos benzoíladados. A formação destes compostos resulta normalmente de adições intramoleculares seguidas de eliminação ou de reacções de electrociclicização, uma vez que os compostos intermediários possuem normalmente conjugação com a dupla ligação C2-C3 na unidade cromona. Como exemplo tem-se a reacção entre a cromona-3-carbaldeído com hidrazinas, que por subsequente aquecimento prolongado das hidrazonas formadas, originam pirazóis (Esquema 7).<sup>12</sup> Também se podem referir os exemplos da reacção entre a cromona-3-carbaldeído e hidroxilaminas,<sup>12</sup> amidinas,<sup>16</sup> enaminas,<sup>17</sup> compostos metilénicos activados,<sup>12,18-20</sup> etc. Os produtos resultantes destas reacções estão representados no Esquema 7.



### Esquema 7

### 1.1.2.1 Cromona-3-carbaldeído como precursor de 1,3-dipolos

A cromona-3-carbaldeído tem sido utilizada para preparar diversos 1,3-dipolos, nomeadamente nitronas,<sup>21,22</sup> iminas de nitrilo,<sup>23</sup> óxidos de nitrilo<sup>24</sup> e iletos de azometino<sup>25</sup> (Esquema 8).



Esquema 8

Verifica-se que iletos de azometino incorporados em moléculas heterocíclicas podem adquirir comportamentos paralelos, se essa for a via mais favorável. Recentemente, Pinho e Melo frisou bem este pressuposto, abordando de forma pormenorizada a química que se desenrola em torno dos iletos de azometino conjugados.<sup>26</sup>

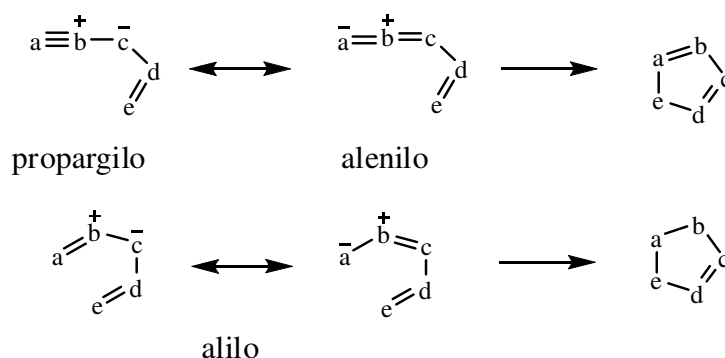
O modo de estabilização dos iletos de azometino conjugados é dependente de vários factores, nomeadamente do tipo de substituintes que possuem. Por exemplo a presença de um grupo sacador de electrões ligado ao carbono com carga negativa pode estabilizar estas espécies dipolares. Na maioria dos casos eles podem ser captados por dipolarófilos, mas na ausência de dipolarófilos, podem ocorrer outros modos de estabilização tais como reacções com electrófilos ou nucleófilos, ciclodimerizações [3+3] e rearranjos. Nalguns iletos de azometino conjugados (iletos de azometino possuindo substituintes do tipo carbonilo, vinilo, imino e tiocarbonilo) podem ocorrer reacções de 1,5-electrociclização originando heterociclos nitrogenados de cinco membros.

### 1.1.3 1,5-Electrociclicização de 1,3-dipolos conjugados

Nas reacções de electrociclicização forma-se apenas uma nova ligação sigma. Estas reacções envolvem um mecanismo concertado e são estereosselectivas.

Em 1978, Taylor e Turchi referenciavam o fecho 1,5-electrocíclico em 1,3-dipolos ligados directamente a uma unidade insaturada, tendo efectuado uma revisão interessante sobre a reactividade destes dipolos.<sup>27</sup> Em 1980, Huisgen<sup>28</sup> também abordou num artigo de revisão as reacções de 1,5-electrociclicização como um princípio importante na química heterocíclica, enfatizando esta reacção em vários 1,3-dipolos conjugados.

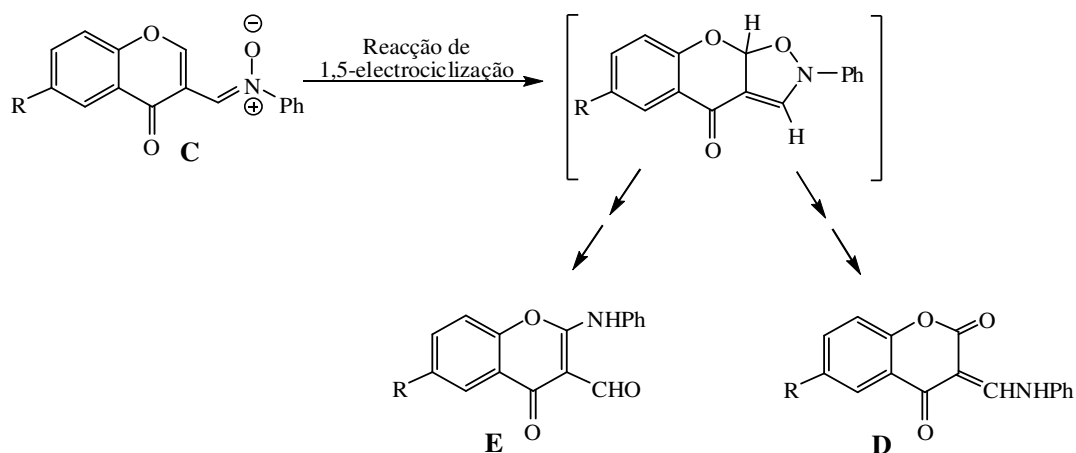
A 1,5-electrociclicização envolve 1,3-dipolos dos tipos propargilo-alenilo e alilo, como representado no Esquema 9.



**Esquema 9**

Na literatura encontra-se descrito que derivados dipolares da cromona-3-carbaldeído podem participar em reacções de 1,5-electrociclicização, uma vez que estes dipolos estão conjugados com a dupla ligação C2-C3 da unidade cromona. Como exemplo tem-se a nitrona **C** representada no Esquema 10, a qual por reacção de electrociclicização permite a obtenção dos compostos apresentados (**D**: por duas migrações H-1,5 sucessivas e **E** via abertura do anel 4-piranona, reciclicização e subsequente migração H-1,5).



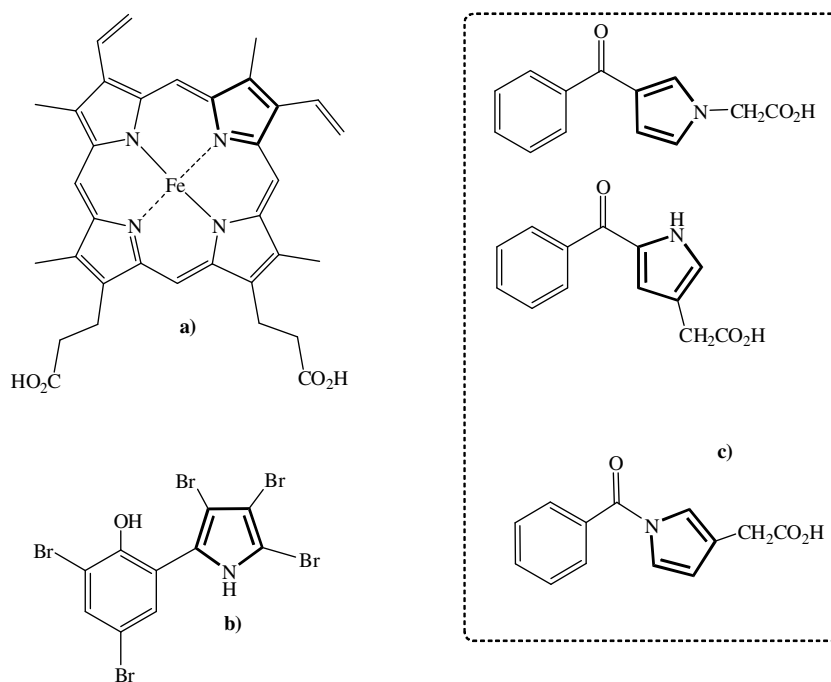
**Esquema 10**

Neste trabalho foram sintetizados novos derivados cromono-pirrolidínicos, por reacção de cicloadição 1,3-dipolar do ileto de azometino, gerado *in situ* a partir da cromona-3-carbaldeído e da *N*-metilglicina, com vários dipolarófilos. Foi ainda estudada a reactividade dos 1,3-dipolos conjugados gerados a partir da cromona-3-carbaldeído e  $\alpha$ -aminoácidos, em reacções de 1,5-electrociclização. Desta forma, reconhecendo a utilidade dos pirróis e seus derivados em áreas como a da medicina e novas tecnologias, e conjugando este factor com o elevado interesse que os compostos do tipo cromona têm vindo a revelar, presume-se ser de reconhecido interesse a construção deste tipo de derivados cromono-pirrólicos, e benzoílpirrólicos que são reconhecidos por apresentar várias actividades biológicas, promovendo-se desta forma a síntese de novos derivados deste tipo. De seguida apresentam-se propriedades exibidas por estruturas pirrólicas análogos aos que foram sintetizados.

#### 1.1.4 Propriedades de heterociclos pirrólicos naturais e sintéticos

Os pirróis são compostos heterocíclicos amplamente distribuídos na natureza encontrando-se principalmente inseridos em importantes moléculas bio-orgânicas tais como a hemoglobina (Figura 4 a)), a clorofila, a vitamina B<sub>12</sub> e pigmentos biliares.<sup>29</sup> O pirrol é um composto aromático, possuindo 6 electrões  $\pi$  deslocalizados no seu anel pentagonal mono-azotado.

A peculiaridade desta molécula permite-lhe um vasto espectro de aplicações de interesse. São diversas as áreas de aplicação dos pirróis, desde a química medicinal, a química de novos materiais, a electrónica e a óptica. De entre as actividades biológicas apresentadas por estes compostos, são de referir a actividade hepatoprotectora,<sup>30</sup> antiviral,<sup>31</sup> bactericida,<sup>32</sup> inibidora da *aldose reductase*<sup>33</sup> e anti-inflamatória.<sup>33</sup> A pentabromopseudilina, um antibiótico extraído de algas marinhas (Figura 4 b), por exemplo, apresenta importantes propriedades antitumorais, antimicrobiais e fitotóxicas.<sup>34</sup> Na literatura também é referenciada uma família específica de benzoílpirróis (Figura 4 c)) que possuem actividades antibacteriana e anti-inflamatória,<sup>34</sup> podendo ainda actuar como inibidores da *aldose reductase*.<sup>33</sup>



**Figura 4** a) Macrocielo porfirínico complexado com ião  $\text{Fe}^{2+}$ , grupo heme da proteína hemoglobina; b) Pentabromopseudilina; c) Isómeros de ácidos benzoílpirroloacéticos.

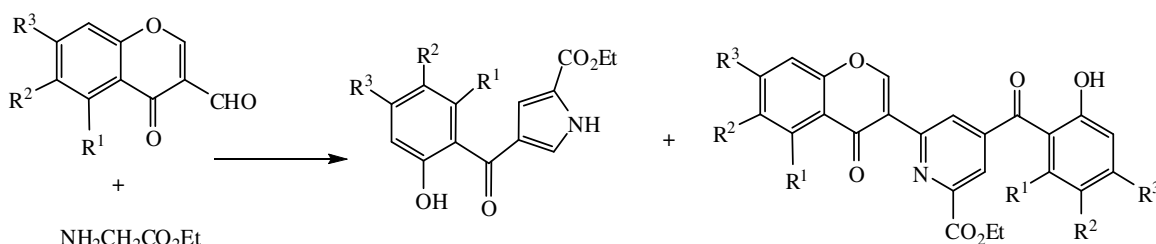
Os polímeros de pirrol (polipirróis) e a sua transformação possuem um lugar de destaque, pelo facto destas macromoléculas apresentarem propriedades de condutividade eléctrica apreciável.<sup>35</sup> A aplicação de polipirróis na indústria têxtil também é conhecida, sendo essencialmente apreciados pelas suas propriedades antiestáticas e antimicrobianas.<sup>36</sup>

### 1.1.5 Síntese de benzoílpirróis

As metodologias existentes para promover a síntese de pirróis são diversas, podendo ser classificadas de diversas formas. Entre essas abordagens destacam-se a construção dos anéis pirrólicos através de processos de formação de uma, duas ou três ligações, processos de transformação de outros sistemas heterocíclicos e a funcionalização de pirróis já existentes.<sup>37</sup>

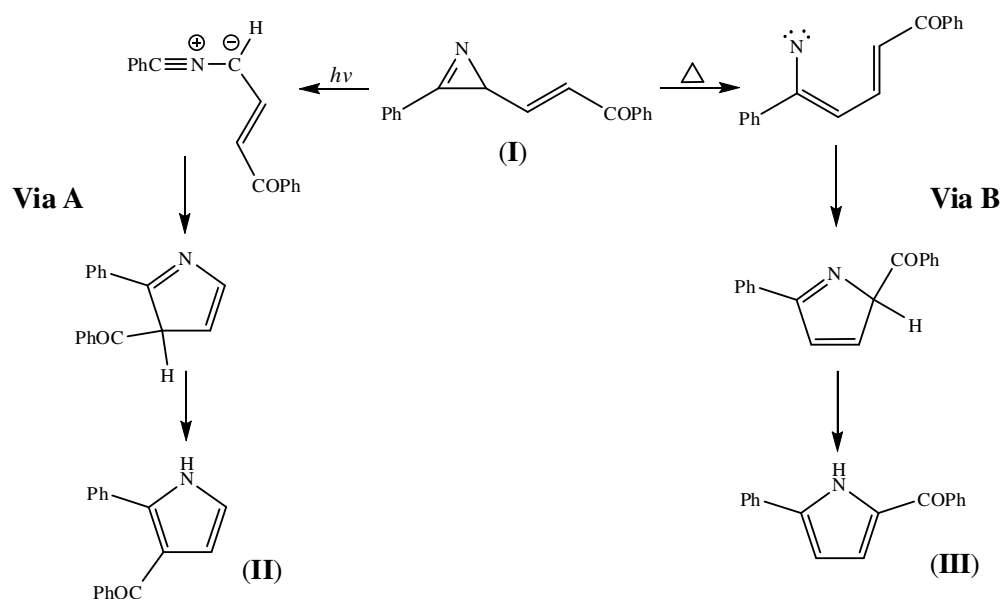
Neste trabalho interessa referir algumas metodologias de síntese de benzoílpirróis descritas na literatura, uma vez que a síntese destes compostos será objecto de estudo no decorrer do trabalho, concretamente de 3- e 4-benzoílpirróis.

Fitton e colaboradores, em 1977, descreveram a síntese de 4-benzoílpirróis, partindo da cromona-3-carbaldeído, que por tratamento com ácido hipúrico origina a azalactona correspondente. Esta, por tratamento com uma base (a quente), permite a obtenção do 2'-hidroxibenzoílpirrol correspondente. Em 1982 foi ainda descrito, pelos mesmos autores, a reacção entre derivados da cromona-3-carbaldeído com ésteres da glicina, na presença de catalisador, que origina um composto do tipo 4-benzoílpirrólico e outro do tipo 4-benzoílpiridínico (Esquema 11). Em 1985, no seguimento do trabalho de Fitton, Clarke e colaboradores exploraram esta última metodologia descrevendo reacções de condensação entre aminoésteres e a *N*-metilglicina com derivados da cromona-3-carbaldeído.<sup>38</sup> Essas reacções dão origem a uma vasta gama de 4-benzoílpirróis, para além de outros derivados.



**Esquema 11**

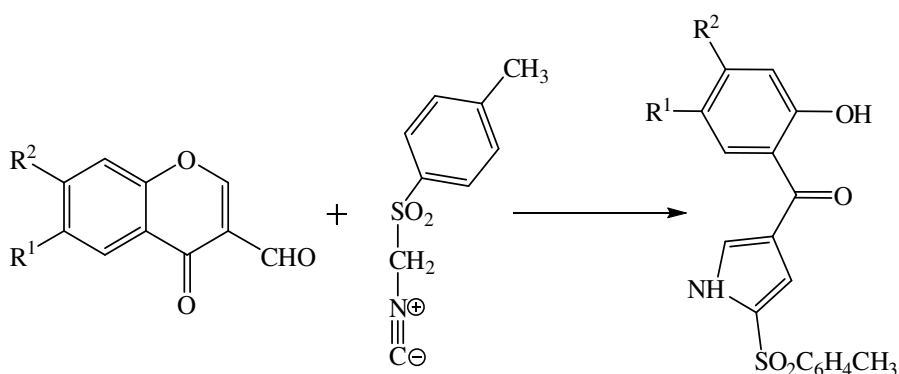
Outro método envolve a conversão fotoinduzida de 3-vinil-1-azirinas (**I**) em iletos de nitrilo (Via A). Estes por 1,5-electrociclicização originam os 3-benzoílpirróis (**II**). Outra via alternativa pode prosseguir por termólise das mesmas 3-vinil-1-azirinas (**I**), originando 2-benzoílpirróis (**III**) presumivelmente via vinilnitrenos, via B (Esquema 12).<sup>27</sup>



Esquema 12

Existem outros exemplos de derivados de íletos de nitrilos conjugados com grupos vinilo, gerados a partir da 2-oxazolin-5-ona e 3-oxazolin-5-ona, respectivamente, que ciclizam dando origem a derivados 3-benzoílpirrólicos.<sup>27</sup>

A reacção de derivados da cromona-3-carbaldeído (**5**) com o tosilmetilisocianeto (TOSMIC) na presença da base DBU e em THF (2 h à temperatura ambiente) origina, após desformilação *in situ*, os correspondentes derivados 2-tosil-4-(hidroxibenzoí)pirróis (Esquema 13).<sup>39</sup>



Esquema 13

## 1.2 Síntese de cromonilpirrolidinas e benzoílpirróis

### 1.2.1 Estudo da reactividade do ileto de azometino gerado por reacção da cromona-3-carbaldeído com a *N*-metilglicina face a alguns dipolarófilos simétricos

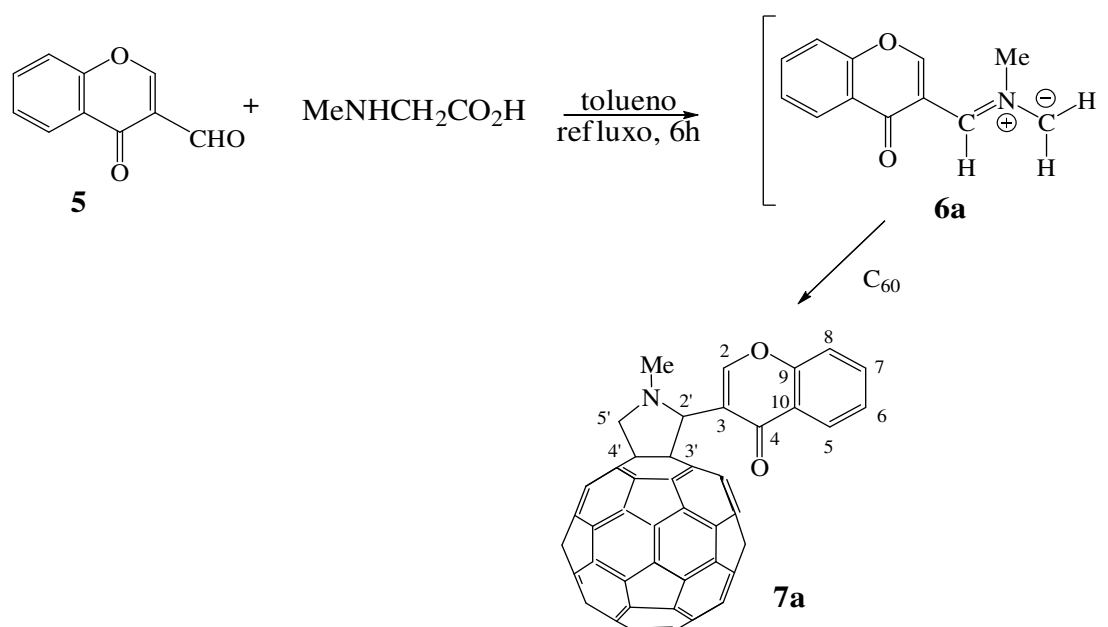
Este estudo sobre a reactividade do ileto de azometino gerado por reacção da cromona-3-carbaldeído com a *N*-metilglicina foi iniciado com o dipolarófilo fulereno. O nosso grupo de investigação tem vindo a desenvolver um interessante trabalho, na síntese, caracterização e avaliação de novos derivados heterocíclicos do fulereno.<sup>25,40-44</sup> Daí também o nosso interesse em dar continuidade à síntese de novos derivados do fulereno. Posteriormente serão discutidos outros dipolarófilos, tais como a *N*-fenilmaleimida, a 1,4-naftoquinona, o fumarato de dimetilo e o acetilenodicarboxilato de dimetilo, por forma a prosseguir esse mesmo estudo.

#### 1.2.1.1 Reacção de cicloadição 1,3-dipolar com o [60]fulereno

A habilidade do C<sub>60</sub> e dos seus derivados para capturar um grande número de radicais por molécula<sup>45,46</sup> torna-os potencialmente úteis na prevenção ou tratamento de patologias que envolvam danos oxidativos, nomeadamente doenças cardiovasculares<sup>47,48</sup> ou neurodegenerativas.<sup>49,50</sup> Estudos com derivados do fulereno C<sub>60</sub> têm demonstrado que podem apresentar vários tipos de actividades biológicas, quer *in vitro* quer *in vivo*, o que pode ser explorado para fins medicinais.<sup>51,52</sup> Os resultados publicados até ao momento são encorajadores e novas moléculas têm sido desenhadas e sintetizadas e o seu potencial biológico tem sido avaliado.<sup>53</sup>

Recentemente foi referida por nós a síntese de novos derivados do fulereno contendo unidades de flavonóides de origem sintética ou natural.<sup>25,40,41</sup> O objectivo em sintetizar díades flavonóide-fulereno surgiu do facto dos flavonóides, uma classe de compostos fitoquímicos vastamente distribuída no reino vegetal, também possuir significativa actividade antioxidante<sup>54,55</sup> e, eventualmente, as díades resultantes poderem apresentar interessante actividade como “esponjas” de radicais. Para além de actuarem como antioxidantes, os flavonóides naturais podem também actuar como agentes anticarcinogénicos,<sup>56,57</sup> e apresentam efeitos benéficos em sistemas inflamatórios e

imunomodulatórios.<sup>58,59</sup> Sabendo que a cromona-3-carbaldeído é um composto comercial que possui elevada utilidade sintética, como já foi referido anteriormente, foi de interesse estender o estudo ao acoplamento de cromonas ao fulereno, com o intuito de se construírem derivados do tipo cromona-fulereno. A díade cromona-fulereno foi então obtida através da reacção de cicloadição 1,3-dipolar, utilizando a cromona-3-carbaldeído e a *N*-metilglicina (**5**) para gerar o ileto de azometino **6a**, gerado *in situ* (Esquema 14), que reagiu com o C<sub>60</sub>. Desta forma a unidade cromona é adicionada ao fulereno sem abertura do anel 4-piranona (conservando-se o esqueleto da cromona intacto). A díade **7a** foi obtida com um rendimento de 38% (Esquema 14).

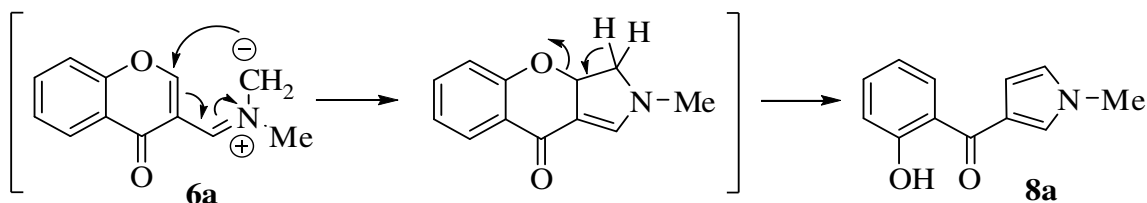


Esquema 14

O rendimento desta reacção não foi muito elevado, mas atendendo a reacções similares, pode ser considerado razoável. É provável a formação de bis-aductos, mas não foi comprovada, uma vez que se descartaram os compostos mais polares aquando da purificação.

### 1.2.1.2 Reacção de cicloadição 1,3-dipolar com a *N*-fenilmaleimida

Prosseguiu-se o estudo da reactividade do ileto de azometino **6a** escolhendo-se a *N*-fenilmaleimida por esta ser um dipolarófilo bastante reactivo, simétrico e originar facilmente os correspondentes cicloaductos. A reacção de cicloadição foi efectuada refluxando uma mistura da cromona-3-carbaldeído, *N*-metilglicina e *N*-fenilmaleimida em tolueno e sob atmosfera de azoto. O aminoácido e o dipolarófilo foram utilizados em excesso, como na reacção anterior. Desta reacção observou-se, por tlc, a formação de três produtos principais. A análise do produto de maior  $R_f$  por espectrometria de massa e espectroscopia de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  mostrou que não tinha ocorrido adição da molécula de *N*-fenilmaleimida mas apenas a adição do aminoácido à cromona-3-carbaldeído, com ciclização do ileto e abertura do anel 4-piranona. O novo composto foi identificado como sendo o 3-(2-hidroxibenzoíl)pirrol (**8a**) ( $\eta = 27\%$ ). A formação do pirrol **8a** envolve provavelmente a 1,5-electrociclização<sup>60</sup> do ileto de azometino **6a**, formado *in situ* a partir da cromona-3-carbaldeído e da *N*-metilglicina. O anel pirrolina formado é seguidamente aromatizado a pirrol, com a concomitante abertura do anel 4-piranona (Esquema 15).



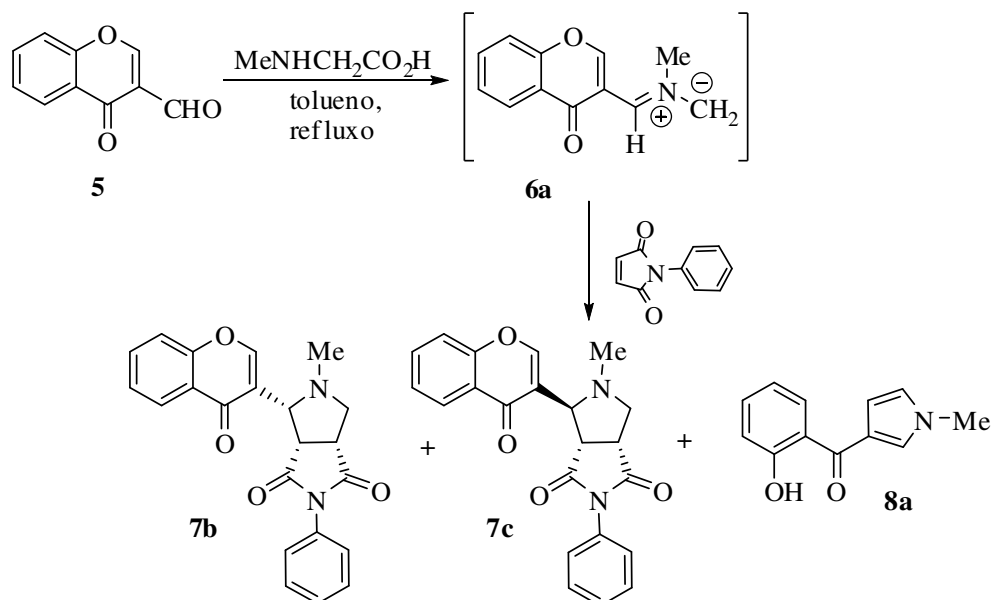
Esquema 15

De referir que na literatura se descreve um rearranjo de um derivado *N*-fenilnitrona do composto **5** para originar outros compostos do tipo cromona, provavelmente *via* um intermediário comum resultante da reacção de 1,5-electrociclização.<sup>22</sup>

Clarke e colaboradores<sup>38</sup> já tinham obtido o pirrol **8a** com um rendimento de 72% refluxando uma solução com quantidades equimolares de cromona **5** e *N*-metilglicina em tolueno (6 h), na presença de uma quantidade catalítica de ácido *p*-toluenossulfónico e usando um sistema Dean-Stark para remoção da água formada.

As outras duas fracções foram também identificadas com base nos espectros de massa e de RMN, tendo a sua análise confirmado a adição de uma molécula de dipolarófilo

e a formação do anel pirrolidina, estabelecendo-se a respectiva estereoquímica dos diastereómeros formados **7b** (33%) e **7c** (27%) (Esquema 16). A reacção de cicloadição 1,3-dipolar não foi estereosselectiva, obtendo-se desse modo uma mistura de diastereómeros *cis/trans* identificados por **7b** e **7c** (Esquema 16).

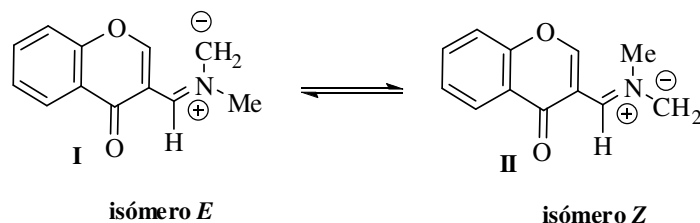


Esquema 16

A formação destes dois diastereoisómeros pode ser explicada considerando a estereoquímica do ileto e a aproximação do dipolarófilo. Partindo do princípio que o ileto possui uma das configurações *E* ou *Z* (Esquema 17), então a aproximação dos dois componentes da reacção poderá ocorrer segundo um processo *endo* ou *exo*. O termo *endo* ou *exo* decorre do tipo de aproximação que ocorre entre as orbitais do dipolo e as do dipolarófilo. Assim, num processo *endo* a aproximação do 1,3-dipolo ao dipolarófilo dá-se de tal modo que os grupos substituintes insaturados do dipolarófilo ficam sob o sistema  $4\pi$  do dipolo (processo em que ocorre máxima sobreposição das orbitais  $\pi$ ). Em contrapartida, na adição *exo* a aproximação envolve um arranjo espacial no qual os grupos substituintes insaturados do dipolarófilo ficam mais afastados do sistema  $4\pi$  do dipolo.<sup>61</sup> Por norma forma-se mais rapidamente aquele que envolve o estado de transição de menor energia. Em reacções intermoleculares irreversíveis, o isómero *endo* é o que se forma

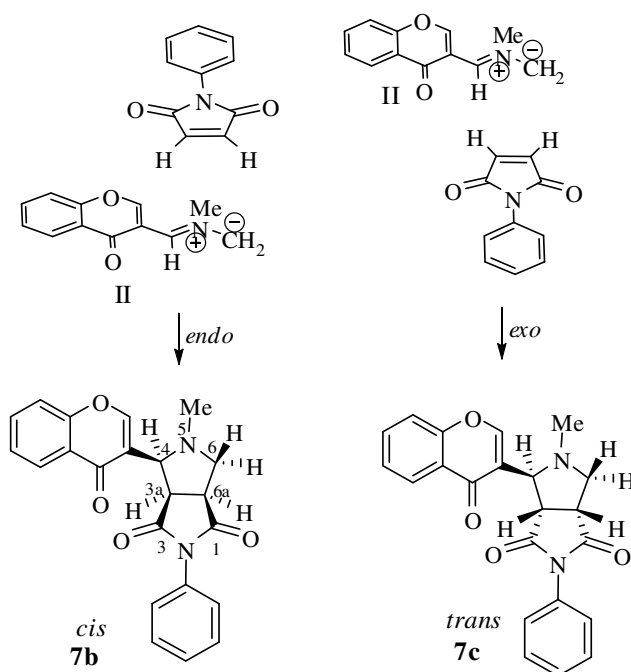


predominantemente apesar de ser o menos estável termodinamicamente. Nas reacções reversíveis obtém-se o produto termodinamicamente mais favorável.

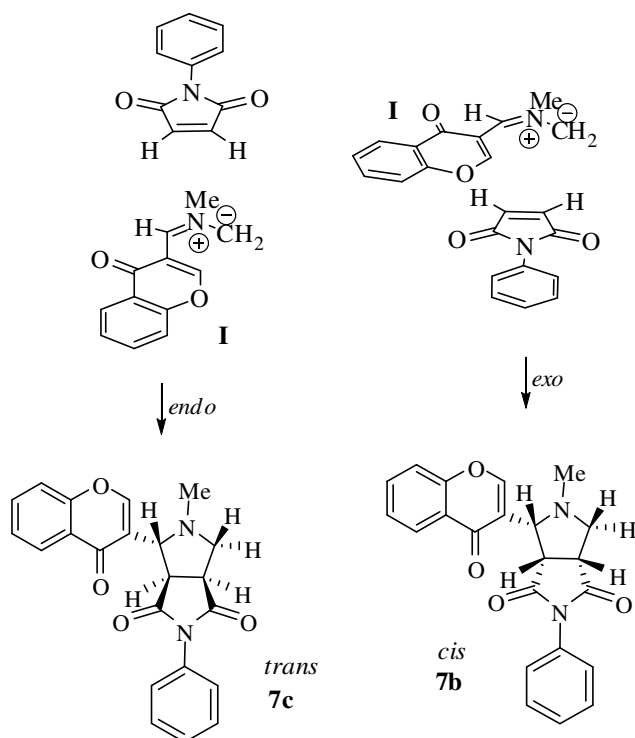


**Esquema 17** Estereoquímicas possíveis do ileto de azometino **6a**.

Assumindo-se um equilíbrio entre os iletos com estrutura **I** e **II**, uma adição *endo* pode originar os diastereoisómeros **7b** e **7c** (Esquema 18). Por outro lado se uma das estruturas do ileto prevalecer, os dois diastereómeros **7b** e **7c** poderão ser obtidos quer através de uma adição *endo*, quer através de uma adição *exo* (Esquema 18 e Esquema 19). A configuração relativa dos prótons pirrólicos H-4, H-3a e H-6a no composto **7b** é *cis*, enquanto que a configuração relativa dos prótons pirrólicos H-3a e H-4 no composto **7c** é *trans*.



**Esquema 18** Representação da adição *endo* e da adição *exo*, no caso do dipolo com a configuração **II**.



**Esquema 19** Representação da adição *endo* e da adição *exo*, no caso do dipolo com a configuração **I**.

Em suma, o ileto de azometino **6a** para além de originar os cicloaductos esperados **7b** e **7c**, resultantes da reacção de cicloadição 1,3-dipolar com a *N*-fenilmaleimida, originou também um produto resultante da reacção de 1,5-electrociclização. Pode-se dizer que, de acordo com os rendimentos obtidos, a *N*-fenilmaleimida é um bom dipolarófilo, como seria de esperar.

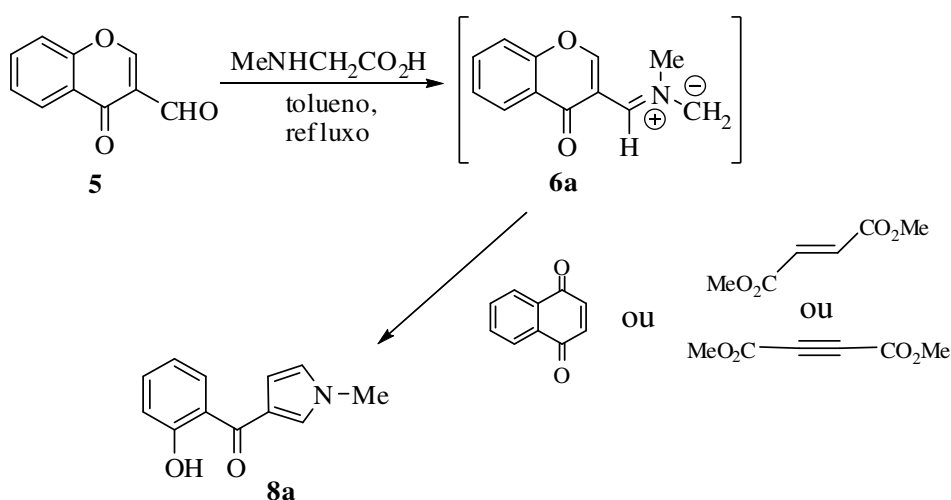
### 1.2.1.3 Reacção de cicloadição 1,3-dipolar com outros dipolarófilos

Prosseguindo o estudo da reactividade do ileto de azometino **6a** perante alguns dipolarófilos, escolheu-se a 1,4-naftoquinona para continuar esse mesmo estudo. A reacção consistiu em refluxar uma mistura da cromona **5**, um excesso de *N*-metilglicina e de dipolarófilo em tolueno e sob atmosfera de azoto. O tlc da mistura reaccional evidenciou, para além do consumo total da cromona de partida, a formação do benzoílpirrol **8a** juntamente com uma mistura complexa de compostos mais polares. A purificação da

mistura reaccional permitiu recolher um produto de  $R_f$  inferior, o composto **8a** ( $\eta = 40\%$ ) (Esquema 20). As fracções recolhidas de seguida eram constituídas por misturas complexas de compostos cujos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  não permitiram a sua identificação.

De seguida utilizou-se como dipolarófilo o fumarato de dimetilo. Nesta reacção refluxou-se uma mistura de dipolarófilo e *N*-metilglicina (ambos em excesso) em tolueno, e sob atmosfera de azoto, à qual se foi adicionando, gota-a-gota, a cromona dissolvida numa mistura de tolueno/diclorometano. A evolução da reacção foi acompanhada por tlc, verificando-se a necessidade de aumentar a quantidade de aminoácido, continuando o refluxo da mistura. Após término da reacção verificou-se a formação de um produto correspondente ao pirrol **8a** ( $\eta = 60\%$ ) (Esquema 20). Compostos mais polares, não foram isolados uma vez que apresentavam muito arrastamento na placa de tlc.

Por fim testou-se o dipolarófilo acetilenodicarboxilato de dimetilo. Nesta reacção refluxou-se uma mistura de cromona **5**, e quantidades excedentes de *N*-metilglicina e de dipolarófilo. O controlo da reacção por tlc permitiu verificar que ao fim de 24 h de reacção ainda existia cromona e dipolarófilo por reagir. Recorreu-se à adição de uma quantidade equimolar de *N*-metilglicina, deixando-se a mistura a refluxar até ao consumo completo da cromona de partida. A purificação da mistura reaccional permitiu o isolamento do pirrol **8a** com o rendimento de 60% (Esquema 20). Os compostos retidos na base não foram isolados por se verificar que era uma mistura complexa de compostos.



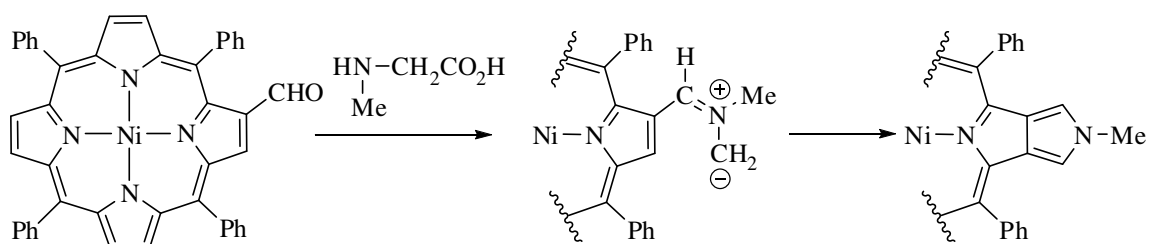
Esquema 20

Dos resultados obtidos sobre a reactividade do ileto **6a** face aos dipolarófilos apresentados verificou-se que a *N*-fenilmaleimida e o C<sub>60</sub> foram os que permitiram a obtenção dos cicloaductos resultantes da reacção de cicloadição 1,3-dipolar, apesar de num dos casos se ter obtido também como produto minoritário o resultante da 1,5-electrociclização do ileto formado. A reacção de cicloadição 1,3-dipolar entre o ileto **6a** e os restantes dipolarófilos (nas condições experimentais utilizadas) não ocorreu ou ocorreu em pequena extensão, uma vez que nenhum cicloaducto foi isolado. Nestas reacções isolou-se sempre o produto resultante da reacção de 1,5-electrociclização, de moderados a bons rendimentos. Atendendo aos resultados obtidos e pretendendo verificar a reactividade do ileto de azometino **6a** na referida reacção de 1,5-electrociclização, decidiu-se gerar o ileto na ausência de dipolarófilo.

### **1.2.2 Estudo da reactividade do ileto de azometino gerado por reacção da cromona-3-carbaldeído com a *N*-metilglicina na ausência de dipolarófilos**

A síntese do pirrol **8a** *via* reacção de 1,5-electrociclização não é inédita, apesar da abordagem efectuada por Clarke e colaboradores<sup>38</sup> não pressupor a formação do ileto de azometino **6a**. A síntese do *N*-metilpirrol **8a** foi discutida pela primeira vez na referida publicação de Clarke e colaboradores, apesar de Fitton e colaboradores já terem abordado a síntese de pirróis a partir da cromona-3-carbaldeído e de  $\alpha$ -aminoésteres.<sup>65</sup>

No nosso grupo de investigação também já se reportou a síntese de pirroloporfirinas através da reacção de 1,5-electrociclização de iletos de azometino porfirínicos (Esquema 21).<sup>60b</sup>



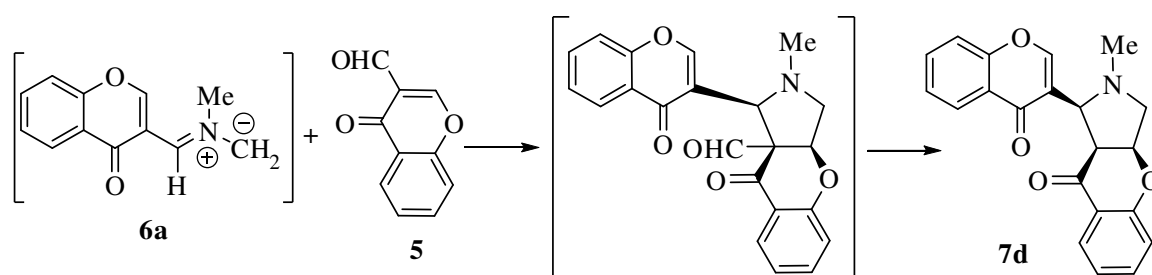
Esquema 21

No presente estudo, a reacção efectuou-se refluxando uma mistura de cromona-3-carbaldeído e um excesso de *N*-metilglicina em tolueno, sob atmosfera de azoto. Na ausência de dipolarófilo os resultados foram os esperados, ou seja, a formação do pirrol **8a** e o consumo total da cromona-3-carbaldeído. O tlc da mistura reaccional concentrada apresentava ainda a presença de uma mancha de  $R_f$  inferior ao  $R_f$  do pirrol **8a**, mas em quantidade vestigial, além da presença de uma base. Da purificação da mistura reaccional numa coluna de sílica isolou-se o composto **8a** ( $\eta = 80\%$ ) (Esquema 15). A mancha minoritária também foi isolada, caracterizada e identificada como sendo o cicloaducto resultante da adição do dipolo **6a** à cromona-3-carbaldeído (Secção 1.2.3). Este composto foi identificado como sendo o dímero **7d** que incorpora duas unidades cromona (uma delas hidrogenada) e um anel pirrolidina, cuja síntese e caracterização será discutida mais à frente (secção 1.2.3).

Através deste estudo confirmou-se que a reacção de 1,5-electrociclização ocorreu maioritariamente, verificando-se que o dipolo **6a** é bastante reactivo na ausência de dipolarófilo, como se verifica pelo elevado rendimento obtido para o composto **8a**. Apesar de serem necessárias 7 horas de reacção, deve ter-se em consideração o facto deste ileto de azometino não ser estabilizado, podendo demorar algum tempo a formar-se.

### 1.2.3 Reacção de cicloadição 1,3-dipolar entre o ileto de azometino gerado por reacção da cromona-3-carbaldeído com a *N*-metilglicina e a cromona-3-carbaldeído

Pela necessidade de caracterização do composto minoritário **7d**, obtido na reacção entre a cromona-3-carbaldeído e a *N*-metilglicina, procedeu-se ao estudo do carácter dipolarófilo da própria cromona relativamente ao dipolo **6a**. O carácter dipolarófilo da cromona-3-carbaldeído face a outros dipolos é já bem referenciado, como exemplo cita-se a sua reacção com diazometano.<sup>62</sup> No presente estudo, o cicloaducto resultante sofreu desformilação,<sup>63</sup> originando o composto **7d** como se indica no Esquema 22.

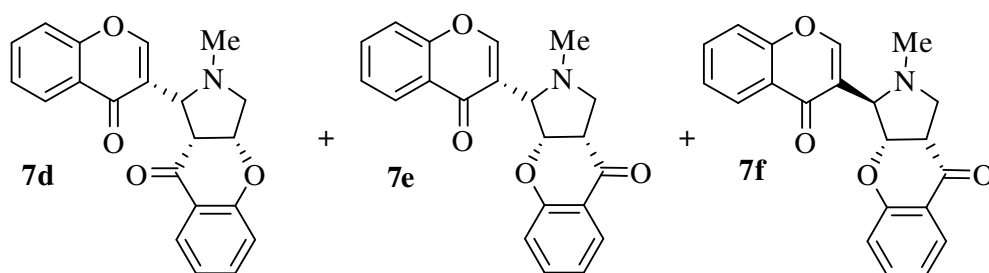


Esquema 22

Para perceber o comportamento da cromona-3-carbaldeído como dipolarófilo tentou-se promover a reacção de cicloadição 1,3-dipolar entre o ileto **6a** e o dipolarófilo aumentando a quantidade de cromona **5**. Desta forma poder-se-ia concluir se o dipolo **6a** teria mais propensão para efectuar 1,5-electrociclicização ou se a cromona **5** se comportaria como um dipolarófilo mais reactivo. Um outro ponto a ter em consideração seria a possível formação de regioisómeros, uma vez que a cromona **5** é um dipolarófilo assimétrico.

A reacção de síntese do benzoílpirrol **8a** foi alterada de forma a avaliarmos a extensão de formação do dímero **7d** relativamente ao benzoílpirrol **8a**. A mistura reaccional com a cromona-3-carbaldeído (**5**) e a *N*-metilglicina, na proporção molar de 2:1, respectivamente, decorreu em refluxo de tolueno e sob atmosfera de azoto durante 15 h. Após este período verificou-se ainda a presença de cromona de partida, não se garantindo

que o aminoácido reagira na totalidade. Efectuou-se a purificação da mistura reaccional em coluna de sílica, da qual se recolheu inicialmente o benzoílpírrrol **8a** ( $\eta = 42\%$ ) e a cromona **5** que não reagiu. Foi necessário aumentar a polaridade do eluente para recolher a fracção contendo o dímero, pois este possuía um  $R_f$  demasiado baixo, encontrando-se retido no topo da coluna. Nesta recolha obtiveram-se duas fracções: numa observava-se por tlc duas manchas menos polares e na outra fracção observava-se uma mancha mais polar. Foi necessário recorrer a cromatografia preparativa de camada fina para se verificar que, para além do dímero **7d**, se formaram mais dois dímeros, o **7e** e o **7f** (tendo estes compostos  $R_f$  superior ao do dímero **7d**) (Esquema 23). O rendimento calculado para a mistura dos compostos menos polares foi de 3%. O rendimento obtido nesta experiência para o isómero **7d** foi 16%. Outros compostos existentes na base não foram isolados.



Esquema 23

Em suma, com base nos resultados obtidos, conclui-se que utilizando as quantidades estequiométricas dos reagentes de partida para a obtenção do dímero **7d** a reacção de 1,5-electrociclicização continua a predominar, observando-se uma redução para metade do rendimento do benzoílpírrrol **8a**. Existe competição entre as duas reacções, revelando-se o carácter dipolarófilo da cromona **5** face ao ileto **6a** quando a cromona se apresenta em excesso relativamente ao aminoácido.

Com o intuito de perceber se a presença de um elevado excesso de cromona **5** favoreceria a reacção de cicloadição 1,3-dipolar, repetiu-se novamente a experiência mas aumentando para cinco vezes mais a quantidade de cromona, de forma a forçar a formação do dímero. Assim, refluxou-se uma mistura de cromona **5** e *N*-metilglicina [proporção de 10:1 (em moles), respectivamente], em tolueno e sob atmosfera de azoto (15 h). Findo o

tempo de reacção verificou-se por tlc a presença de dois produtos maioritários, sendo um deles o dímero **7d** e outro o benzoílpirrol **8a**. Desta vez a reacção de cicloadição ocorreu em maior extensão, verificando-se um aumento do rendimento do dímero **7d** para 50%. O rendimento do pirrol **8a**, por sua vez, decresceu para 22%. Os regioisómeros **7e** e **7f** também foram isolados e verificou-se igualmente um aumento do seu rendimento para 3% cada um (duplicando o obtido anteriormente).

É nítida a competição existente entre as duas reacções pericíclicas (1,5-electrociclização e cicloadição 1,3-dipolar) e, neste caso específico, elas são fortemente dependentes das quantidades estequiométricas dos reagentes utilizados. Pode mesmo dizer-se que apesar de a cromona **5** não ser um dipolarófilo muito reactivo, o aumento da sua disponibilidade no meio reaccional favorece a cicloadição 1,3-dipolar face à electrociclização do dipolo **6a**.

A configuração relativa dos protões no anel pirrolidina no composto **7d** é *cis*, isto é, o cicloadducto adquiriu um estado de transição *endo* aquando da aproximação das orbitais  $\pi$  do dipolo às do dipolarófilo. A estereoquímica dos compostos foi estabelecida recorrendo à análise de espectros de RMN a 2D. Os outros dois produtos isolados foram caracterizados como sendo os diastereómeros **7e** e **7f**, sendo o **7d** um regioisómero destes compostos (Esquema 23).

Estes dois diastereómeros **7e** e **7f** resultam de uma adição *endo* e *exo*, respectivamente, entre o ileto **6a** possuindo a estrutura II (ver Esquema 17-pág. 25) e a cromona **5**.

É relevante notar que esta cicloadição 1,3-dipolar, que origina maioritariamente o cicloadducto **7d**, é simultaneamente regio- e estereosselectiva, embora se tenham formado os isómeros **7e** e **7f**.

Através deste estudo verificou-se que a cromona **5** poderia actuar como dipolarófilo em reacções de cicloadição 1,3-dipolares com o dipolo **6a** de uma forma regio- e estereosselectiva por alteração das quantidades estequiométricas da cromona. Com as condições reaccionais obtidas verificou-se ainda a ocorrência da reacção de 1,5-electrociclização, mas em menor extensão. Através desta metodologia podem-se



estabelecer rotas sintéticas para a construção de novos heterociclos possuindo unidades cromanona e cromona unidas entre si por uma unidade pirrolidina.

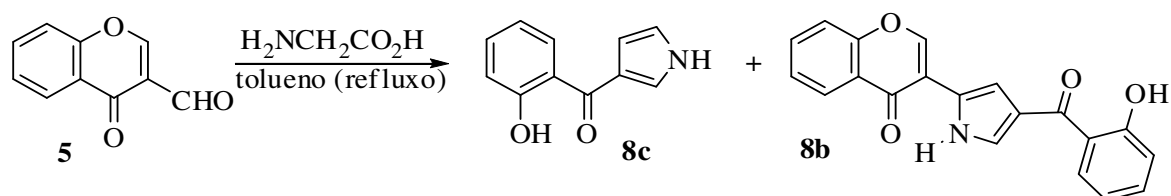
#### **1.2.4 Estudos de reactividade de iletos de azometino gerados por reacção da cromona-3-carbaldeído com $\alpha$ -aminoácidos ou $\alpha$ -aminoéster**

##### **1.2.4.1 Síntese de benzoílpirróis por reacção da cromona-3-carbaldeído com $\alpha$ -aminoácidos**

Atendendo ao bom rendimento com que se obteve o benzoílpirrol **8a**, propôs-se estudar a reacção de 1,5-electrociclização de outros iletos de azometino, gerados *in situ* a partir da cromona-3-carbaldeído com diferentes  $\alpha$ -aminoácidos (*N*-substituídos e/ou  $\alpha$ -substituídos). Desta forma pretende-se estudar a reactividade dos diversos iletos formados e por sua vez promover a síntese de benzoílpirróis. Como já foi referido anteriormente, os benzoílpirróis apresentam importantes actividades biológicas, tais como actividade antibacteriana<sup>34</sup> e anti-inflamatória e actuam como inibidores da *aldose reductase*<sup>33</sup>, daí o interesse por promover este tipo de estudo. Desta forma foram escolhidos vários aminoácidos de forma a se obterem benzoílpirróis com vários padrões de substituição no anel pirrólico. Os aminoácidos escolhidos foram: glicina, L-fenilalanina, L-prolina e a *N*-benzilglicina. Foi ainda efectuado um estudo utilizando o éster metílico da glicina.

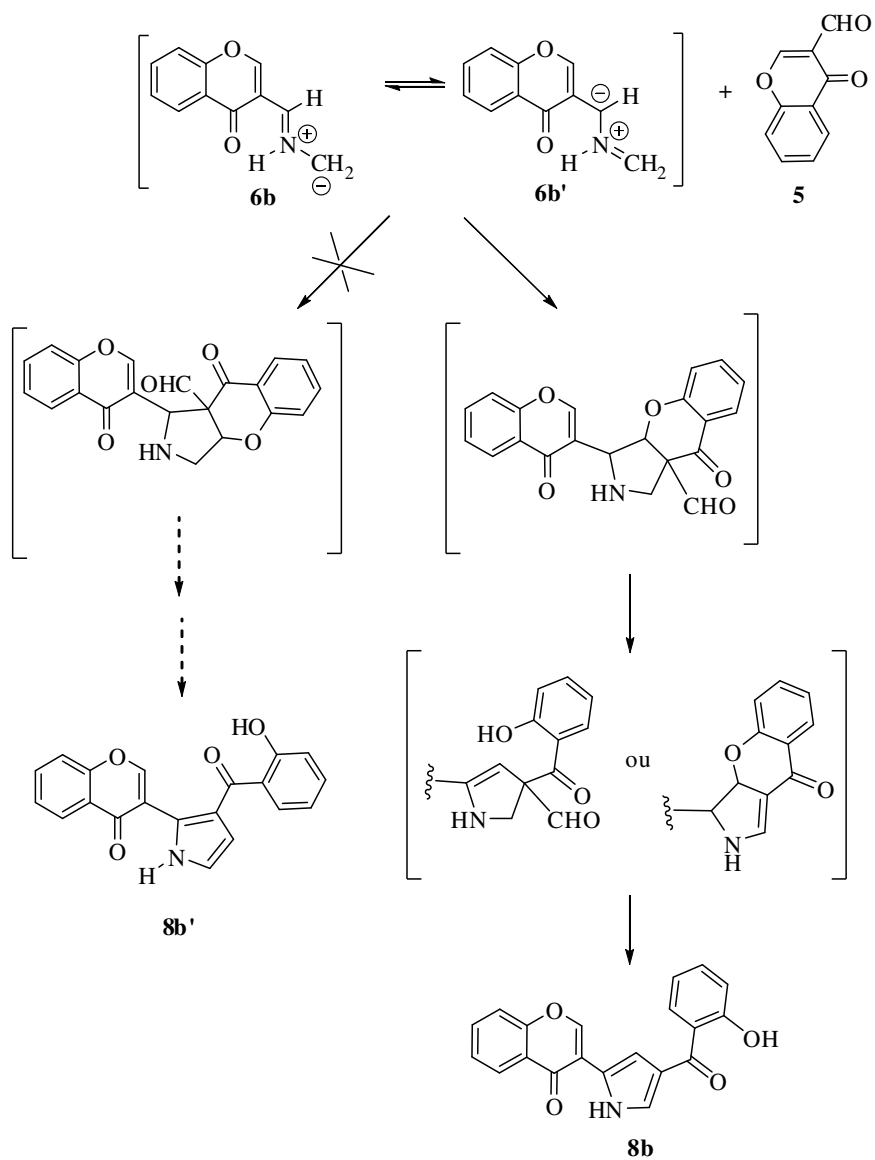
Este estudo foi iniciado com a glicina, o que possibilita a formação de um ileto não estabilizado e sem substituinte no azoto, podendo originar NH-benzoílpirróis. O procedimento adoptado foi semelhante ao da síntese do pirrol **8a**. No entanto as melhores condições encontradas para a obtenção deste benzoílpirrol consistiram em refluxar uma mistura de cromona **5** e um excesso de 5 equiv. molares de glicina, em tolueno e sob atmosfera de azoto. A evolução da reacção foi monitorizada por tlc (17 h). Por purificação recolheu-se uma primeira fracção contendo um composto minoritário, o composto **8b** (2%), o qual foi identificado como sendo um cicloaducto resultante da adição do 1,3-dipolo gerado *in situ* a outra molécula de cromona **5** (já se tinha verificado reacção

semelhante no caso da *N*-metilglicina). A segunda fracção recolhida foi o benzoílpirrol esperado **8c** (46%) (Esquema 24).

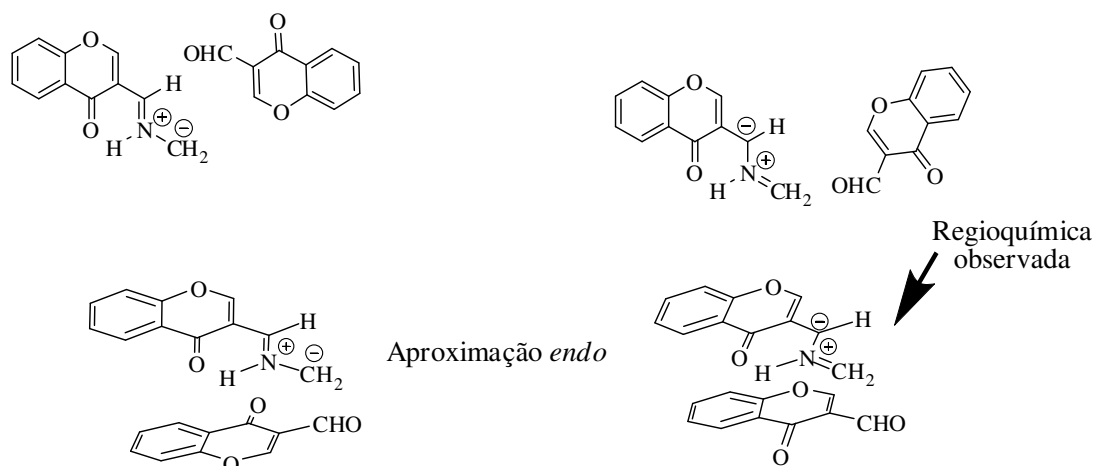


Esquema 24

Um possível mecanismo para a formação do pirrol minoritário **8b** é apresentado no Esquema 25. A estrutura do composto **8b** não era esperada uma vez que esta corresponde a uma inversão da regioquímica da cicloadição observada quando se utiliza a *N*-metilglicina (seria esperado o composto **8b'**, o que não se observa). Pressupõe-se que a estabilização do ileto através da ligação em ponte de hidrogénio intramolecular<sup>64</sup> viabilize a predominância dos iletos intermediários **6b** e **6b'**, podendo esta inversão na regiosselectividade estar relacionada com o estado de transição que ocorre para a formação do composto **8b** ser o mais favorável (Esquema 26). É de referir que o composto **8b** já tinha sido obtido numa síntese entre a cromona-3-carbaldeído e o 2-aminopropanoato de etilo.<sup>38</sup>



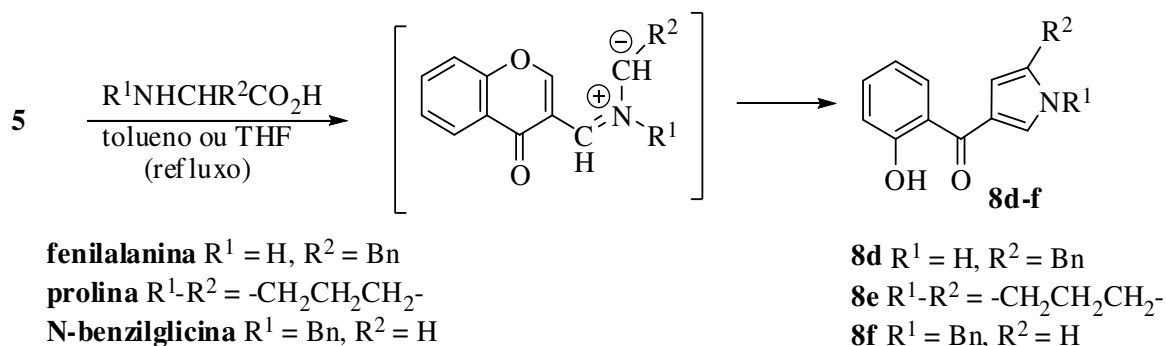
Esquema 25



Esquema 26

Em jeito de conclusão, verificou-se que os valores de rendimento obtidos para a reacção de electroclicização utilizando a cromona-3-carbaldeído e a glicina foram inferiores aos obtidos para a reacção com a *N*-metilglicina. Duas possíveis causas para a obtenção destes resultados serão: a diferente estabilidade dos íletos de azometino formados (um íleto é estabilizado no azoto) e a formação de um dipolo com uma estereoquímica constrangida, por formação de ponte de hidrogénio, que poderá não favorecer a reacção de electroclicização.

A L-fenilalanina por reacção com a cromona **5** originará, por sua vez, igualmente íletos não estabilizados e protonados no azoto. A reacção processou-se refluxando uma mistura equimolar de cromona **5** e L-fenilalanina, em tolueno e sob atmosfera de azoto. A evolução da reacção foi monitorizada por tlc (3 h de reacção). Após purificação da complexa mistura reaccional o benzoílpírrol **8d** foi isolado, mas apenas com rendimento de 27% e sob a forma de óleo amarelo. Repetindo a reacção nas mesmas condições, variando apenas a quantidade de L-fenilalanina para 2,5 equiv. molares, não foram verificadas alterações significativas, apenas um aumento no rendimento do benzoílpírrol para 32%. Ao aumentar o volume de solvente para o dobro, ficando a mistura mais diluída, o rendimento diminuiu. Verificou-se que estas reacções originavam misturas complexas de produtos das quais foi possível isolar o pírrol **8d** (Esquema 27).



## Esquema 27

De seguida prosseguiu-se o estudo com a L-prolina, uma vez que se pretendia avaliar a reactividade deste novo ileto gerado a partir da cromona-3-carbaldeído e de um aminoácido simultaneamente *N*- e  $\alpha$ -substituído. A reacção efectuou-se refluxando uma solução de cromona **5** e um grande excesso L-prolina (5 equiv. molares), em tolueno e sob atmosfera de azoto. A reacção foi monitorizada por tlc verificando-se o consumo total da cromona **5** e a obtenção de uma mistura complexa de compostos (4 h de reacção). Purificou-se a mistura por cromatografia rápida em sílica e isolou-se o pirrol **8e** com rendimento de 22% e sob a forma de óleo amarelo (Esquema 27). Verificou-se que ao reduzir a quantidade de L-prolina para 2 ou para 1 equiv. molares os rendimentos decresceram para 16% e 12%, respectivamente. Ou seja, através desta reacção verifica-se que o benzoilpirrol **8e** obtido por electrociclização do ileto formado, também ocorre em pequena extensão, possivelmente devido à existência de outras reacções paralelas competitivas e/ou ocorrência de degradação.

A escolha da *N*-benzilglicina teve por objectivo verificar se neste caso, tal como na *N*-metilglicina, se o ileto for *N*-substituído (grupo dador de electrões) a reacção de 1,5-electrociclização é favorecida. Desta forma refluxou-se uma mistura de cromona **5**, *N*-benzilglicina (sob a forma de hidrocloreto; 2,5 equiv.) e carbonato de potássio (2,5 equiv.) em 1,4-dioxano seco e sob atmosfera de azoto. Passadas 5 h monitorizou-se a reacção por tlc verificando-se a formação de um composto maioritário e o consumo total da cromona.

Após purificação obteve-se o *N*-benzilpirrol **8f** sob a forma de óleo amarelo com um rendimento de 87% (Esquema 27).

Em suma, verificou-se que a reactividade dos iletos de azometino formados, não sendo estabilizados no CH<sub>2</sub> e no azoto, levam à formação de benzoílpirróis *via* reacção de 1,5-electrociclização mas com menores rendimentos do que os obtidos nos casos da *N*-metilglicina e *N*-benzilglicina. Impedimentos estéreos ou ligações de hidrogénio intramoleculares fortes nos iletos formados podem ser a causa da maior dificuldade da reacção de 1,5-electrociclização.

Para todos os casos assume-se o mesmo tipo de mecanismo:

1. adição nucleófila do grupo terminal amino ao grupo formilo;
2. desidratação com formação da imina;
3. descarboxilação;
4. formação do ileto de azometino;
5. electrociclização.

Em todos os casos o resultado da adição nucleófila destes iletos promove a ciclização em C-2 e a concomitante abertura do anel 4-piranona com oxidação do anel pirrólico. Os produtos de condensação obtidos são do tipo 3- ou 4-(2-hidroxibenzoí)lpirrol.

#### 1.2.4.2 Síntese de benzoílpirróis por reacção da cromona-3-carbaldeído e glicinato de metilo

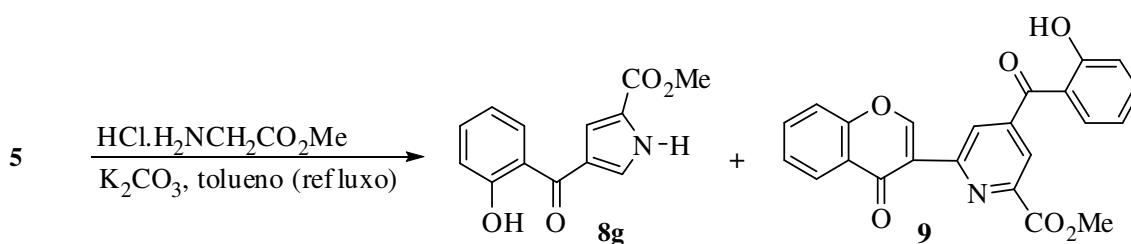
Os iletos de azometino também podem ser gerados a partir de ésteres de  $\alpha$ -aminoácidos, como já foi referido (Secção 1.1.1.1.1, pág. 8), apresentando-se como uma *via* simples e versátil para gerar iletos através de prototropia do protão  $\alpha$  para o azoto.

O glicinato de metilo foi o aminoácido escolhido para gerar o ileto de azometino estabilizado pretendido. De facto, Clarke e colaboradores<sup>38,65</sup> já tinham estudado a reacção entre o glicinato de metilo e a cromona-3-carbaldeído, que originava produtos do tipo pirrol (22,4%) e piridina (23,5%). O mecanismo proposto por eles para a formação do composto piridínico envolvia a condensação entre duas iminas geradas, que por eliminação de uma unidade aminoácido se obtinha um composto do tipo cromonilbenzoílpiridina. Para

a formação da unidade benzoílpirrólica propunham tanto o ataque nucleófilo do azoto do aminoácido ao grupo formilo (mais provável), como o ataque nucleófilo ao carbono C-2 da cromona, ambos envolvendo processos *5-trig* (*endo* ou *exo*). Nesse estudo faziam-se reagir derivados da cromona-3-carbaldeído (**5**) com derivados do glicinato de etilo, em refluxo de tolueno e na presença catalítica de ácido *p*-toluenossulfónico, que originavam tipicamente misturas de derivados do tipo piridina e pirrol.

O nosso intuito em rever este estudo prendeu-se exclusivamente com o interesse de averiguar se a reacção entre a cromona-3-carbaldeído (**5**) com o glicinato de metilo era dependente das condições reaccionais e desta forma pretender aumentar o rendimento do benzoílpirrol derivado da cromona-3-carbaldeído (**5**) e do glicinato de metilo.

O estudo consistiu em efectuar variações nas condições reaccionais, como sejam, no volume de tolueno, no número de equiv. molares de aminoéster para gerar a imina, bem como no número de equiv. de base necessária para neutralizar o hidrocloreto do aminoácido e auxiliar na formação do ileto. Assim refluxou-se, durante 10 h, uma mistura da cromona-3-carbaldeído (**5**), glicinato de metilo (na forma de hidrocloreto; 5 equiv. molares) e carbonato de potássio (5 equiv. molares) em tolueno, e sob atmosfera de azoto. Nestas condições experimentais obtiveram-se dois produtos, os quais foram identificados como o pirrol **8g** já esperado (37%) e o derivado piridínico **9** (6%) (Esquema 28).<sup>65</sup>



**Esquema 28**

O pirrol **8g** já tinha sido sintetizado em dois passos, com um rendimento global de 30%, da reacção entre **5** com *N*-benzoílglicina (ácido hipúrico), seguido de tratamento da azalactona resultante com carbonato de sódio em metanol.<sup>66</sup>

Em seguida pretendeu-se verificar o efeito da diluição da mistura reaccional, ou seja, para o mesmo volume de tolueno reduziram-se para metade as quantidades molares

dos reagentes de partida. Nesta reacção verificou-se uma diminuição no rendimento do pirrol **8g** para 17% e um aumento da piridina **9** para 12%. Além desses compostos, verificou-se a formação de outros produtos não isolados (entrada 2 na Tabela 1). Destes resultados retira-se que utilizando um excesso de aminoácido e de base, a alteração do volume de solvente não proporciona o aumento de rendimento para a obtenção do pirrol **8g** pretendido (Tabela 1).

**Tabela 1** Tabela apresentando algumas das condições experimentais utilizadas na síntese dos compostos **8g**, **9** e **10a**.

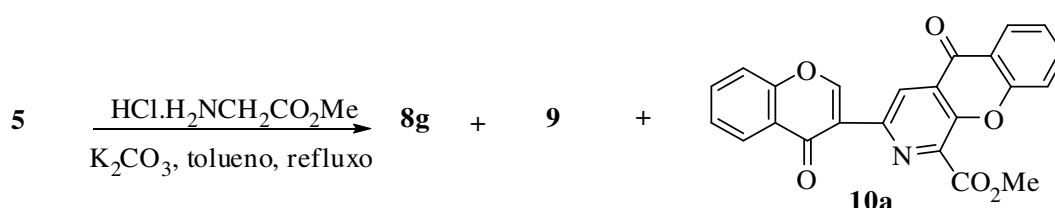
entrada	Cromona 5, mg	Glicinato de metilo (eq.)	Carbonato de potássio (eq.)	Tolueno (mL)	Tempo (h)	Pirrol 8g	Piridina 9	Azaxantona 10a
1	100	5	5	60	10	37%	6%	-
2	50	5	5	50	4:40	17%	12%	-
3	50	1	0,5	25	8	18%	24%	-
4	50	2	1	25	4	10%	18%	quantidade vestigial
5	100	5	2,5	10	8	15%	9%	
6	100	1	0,5	50	9	8%	21%	12%

De seguida verificou-se a influência da quantidade molar de aminoácido e de carbonato de potássio na mistura reaccional, ou seja, na formação da imina e subsequente formação do ileto. Verificou-se que reduzindo a quantidade de aminoácido para 1 equiv. molar e de base para 0,5 equiv. molares (refluxo de tolueno; 8 h), o pirrol **8g** e a piridina **9** são obtidos com rendimentos de 18% e 24%, respectivamente (entrada 3). No entanto, aumentando para 2 equiv. molares de aminoácido e 1 equiv. molar de base (refluxo de tolueno, durante 4 horas), verifica-se uma redução dos rendimentos para 10% no caso do composto **8g** e 18% para o composto **9**, tendo-se também isolado o composto **10a** em quantidade vestigial (entrada 4). Nestas reacções os resultados por vezes não eram reprodutíveis, uma vez que tinha de ter em conta que o aminoácido não está na forma disponível, tinha de ser neutralizado, e só depois poderia reagir com a cromona. Neste caso, o aumento da quantidade molar de aminoácido deveria levar a um aumento do rendimento de **8g**, o que não se verificou. Verificou-se que para que o pirrol **8g** se formasse com um rendimento razoável era necessário um excesso de 5 equiv. tanto de aminoácido como de base, para evitar que outras reacções paralelas ocorressem e para forçar a



electrociclização do ileto. Experimentou-se ainda manter os 5 equiv. de aminoácido e diminuir para 2,5 equiv. molaes a base (mas a mistura reaccional encontrava-se mais concentrada) e novamente obteve-se uma redução no rendimento para 15% do pirrol **8g** e 9% da piridina **9** (entrada 5, Tabela 1).

Reduzindo a quantidade de glicinato de metilo para 1 equiv. molar e de carbonato de potássio para 0,5 equiv. molaes, o pirrol **8g** é obtido com apenas 8% de rendimento e o composto **9** é o produto maioritário (21%). Neste caso, foi também isolada a 3-aza-9-xantenona **10a** (12%) (entrada 6, Tabela 1) (Esquema 29).

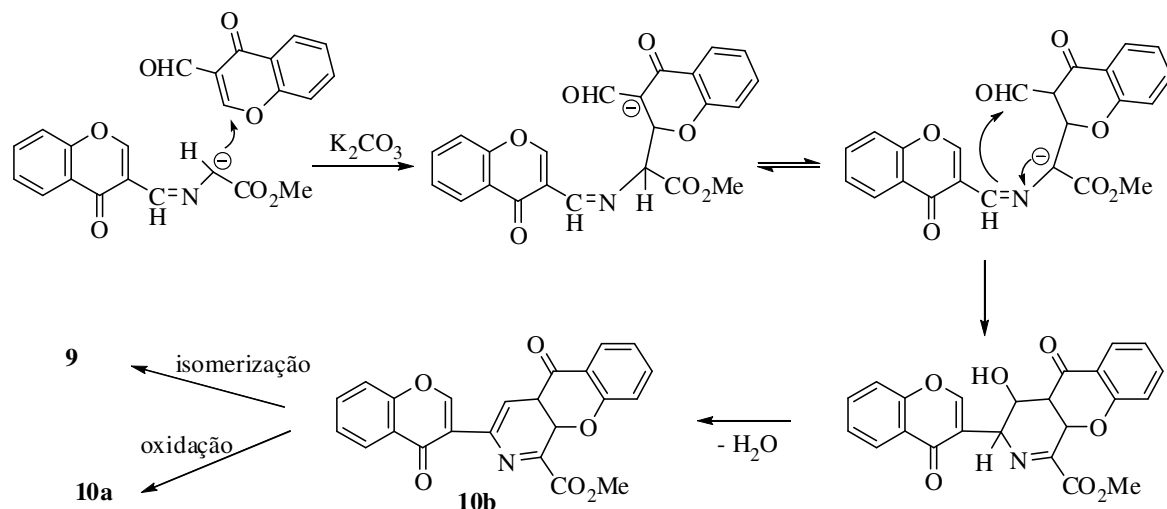


**Esquema 29**

Através destes resultados verificou-se que o ileto formado, apesar de ser estabilizado em C- $\alpha$ , também pode não adquirir a estereoquímica necessária e indispensável para a formação do benzoílpirrol pretendido. Mais uma vez coexistiram reacções secundárias, que competem com a anterior consumindo duas moléculas de cromona-3-carbaldeído (**5**).

A obtenção do composto **10a** foi um dado muito interessante uma vez que sugeria um intermediário comum para a formação da piridina **9** e de **10a** através de um provável mecanismo que se representa no Esquema 30. Este dado permitia acrescentar uma alteração ao mecanismo proposto por Clarke e colaboradores.<sup>38</sup> Propõe-se que a di-hidro-3-aza-9-xantenona (**10b**) seja um intermediário comum para a formação dos compostos **9** e **10a**, que por isomerização e abertura do anel originaria o composto **9**, enquanto que a oxidação originaria a formação do composto aromático **10a**.<sup>67</sup> Neste caso o ileto estabilizado deu origem ao pirrol, à piridina e a outro produto também resultante da reacção entre a imina, que se encontrava em meio básico, e outra molécula de cromona **5**. A molécula precursora dos compostos **9** e **10a** não sofreu desformilação, mas pelo

contrário integrou o carbono do carbaldeído na sua própria estrutura. Não se observaram produtos resultantes da reacção de cicloadição 1,3-dipolar.



**Esquema 30**

Decidiu-se ainda alterar o solvente da reacção, verificando-se que quando a reacção foi repetida em 1,4-dioxano seco originou o pirrol **8g** em melhores rendimentos comparativamente à reacção em tolueno. Como exemplo, quando se refluxou a mistura de cromona-3-carbaldeído (**5**), glicinato de metilo (na forma hidrocloreto, 5 equiv. molares) e carbonato de potássio (5 equiv. molares) em 1,4-dioxano seco, sob atmosfera de azoto (4 horas), o pirrol **8g** foi obtido com o rendimento de 54%.

Tentou-se ainda verificar se concentrar a mistura reaccional favorecia alguma das reacções. Repetiram-se as condições experimentais anteriores, exceptuando a quantidade dos reagentes que foram duplicados, tendo-se verificado o rápido consumo da cromona **5** (redução do tempo). Mas obtiveram-se resultados completamente diferentes do esperado, o rendimento do pirrol **8g** diminui para 31% e isolou-se o dímero **8b** (18%), também encontrado na reacção entre a cromona **5** e a glicina. Neste caso verificou-se a ocorrência da clivagem do grupo metoxycarbonilo.

Estes resultados levantaram algumas dúvidas e tentou-se repetir a reacção inicial onde gerámos o pirrol **8g** com o rendimento de 54% (em dioxano). Neste caso apenas se alterou a escala, duplicando quer as quantidades de reagentes quer o volume de dioxano. A reacção demorou 4 horas e obteve-se o pirrol **8g** com rendimento muito semelhante ao obtido anteriormente. No entanto, a análise da mistura reaccional permitiu verificar a formação do dímero **8b** (2,3%). Neste caso, não se observou a formação dos compostos **9** e **10a**.

Em suma, verificou-se que a alteração das condições reaccionais na reacção entre a cromona-3-carbaldeído (**5**) e o hidrocloreto do glicinato de metilo (na presença de base) tem uma forte influência nos produtos formados.

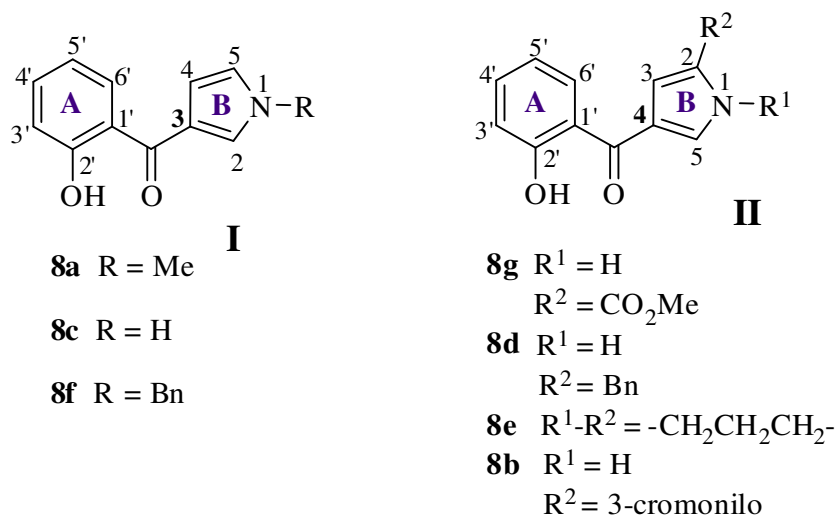


### 1.3 Caracterização estrutural de benzoílpirróis e cromonilpirrolidinas

Um dos aspectos mais importantes da Química Orgânica está na elucidação estrutural dos compostos sintetizados. Desta forma pretende-se, nesta secção, descrever a caracterização estrutural dos compostos sintetizados através de técnicas espectroscópicas de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e ainda espectrometria de massa (EM). Uma vez que este trabalho contemplou várias sínteses, as quais originaram diferentes famílias de compostos, achou-se conveniente agrupar tais compostos de acordo com a sua semelhança estrutural por forma a simplificar a sua análise detalhada. Assim, efectuou-se uma análise comparativa entre os vários compostos e para cada grupo de compostos evidenciaram-se os principais traços característicos nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . Os espectros de correlação heteronuclear HSQC e HMBC e homonuclear NOESY desempenharam um papel fulcral na atribuição inequívoca de alguns prótons e/ou carbonos.

#### 1.3.1 Caracterização estrutural de 3- e 4-(2-hidroxibenzoí)pirróis

Os (2-hidroxibenzoí)pirróis sintetizados ao longo deste trabalho podem ser agrupados em dois grupos, de acordo com a posição do grupo benzoílo (em C-3 ou C-4) (Figura 5). A numeração do núcleo pirrólico altera-se por introdução de um substituinte em C-2, que leva à alteração da numeração do grupo benzoílo para a posição C-4. Note-se ainda que, como já foi referido, os compostos **8a**, **8b** e **8g** foram previamente sintetizados através de outras metodologias.<sup>38,65,66</sup> Uma vez que a abordagem efectuada por estes autores<sup>38</sup> relativamente à caracterização estrutural desses compostos não foi pormenorizada e sendo mesmo contraditória em alguns pontos, incluímos neste trabalho, a caracterização detalhada destes compostos.



**Figura 5** Representação das estruturas gerais dos (2-hidroxibenzoíl)pirróis sintetizados, indicando-se os respectivos grupos substituintes.

Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H dos compostos representados na Figura 5 possuem sinais característicos correspondentes às ressonâncias dos prótons dos núcleos fenólico e pirrólico. Estas duas subunidades encontram-se unidas por um grupo carbonilo que confere aos prótons da unidade fenólica **A** (em ambas estruturas) um ambiente químico e electrónico muito similar que não é afectado pela introdução de substituintes no anel **B**, apresentando-se como exemplo o espectro de RMN de <sup>1</sup>H do pirrol **8a** (Figura 6).

Através da análise dos espectros de RMN de <sup>1</sup>H destes compostos [estruturas **I** e **II**], é possível identificar facilmente os sinais correspondentes à unidade 2-hidroxibenzoíl, que são os seguintes (Tabela 2):

i) o sinal correspondente à ressonância do próton do grupo hidroxilo do fenol a  $\delta$  12,04-12,24 ppm, sob a forma de singuleto. O elevado valor de desvio químico deve-se à ligação por ponte de hidrogénio estabelecida com o grupo carbonilo;

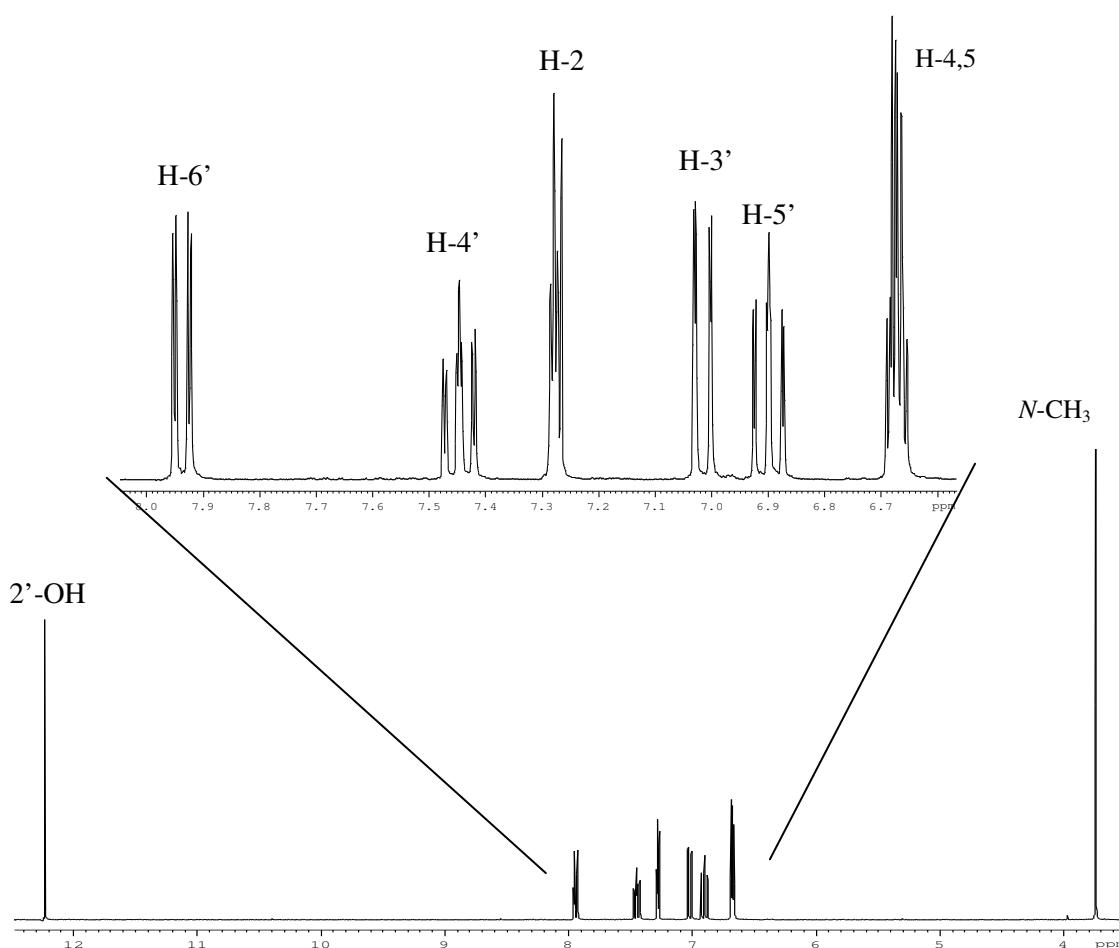
ii) o sinal correspondente à ressonância do próton H-6' é o que surge a maiores valores de frequência,  $\delta$  7,90-7,99 ppm, devido ao efeito anisotrópico e mesomérico desprotector do grupo carbonilo. A ressonância de H-6' surge como duplo duplete, devido ao acoplamento vicinal *orto* com H-5' (<sup>3</sup>J<sub>H-6',H-5'</sub> 7,8-8,0 Hz) e ao acoplamento *meta* a longa distância com H-4' (<sup>4</sup>J<sub>H-6',H-4'</sub> 1,6-1,7 Hz);

iii) o sinal correspondente à ressonância de H-4' surge a  $\delta$  7,44-7,50 ppm, em forma de duplo duplete de dupletos, resultante do acoplamento vicinal com os prótons H-3'

e H-5' ( $^3J_{\text{H-4}',\text{H-3'}}$  8,4-8,5 Hz,  $^3J_{\text{H-4}',\text{H-5'}}$  7,1-7,2 Hz), e do acoplamento a longa distância com H-6' ( $^4J_{\text{H-4}',\text{H-6'}}$  1,7 Hz). O sinal de H-4' também sofre o efeito mesomérico desprotector do grupo carbonilo.

iv) a ressonância do próton H-3' surge como duplo duplete a  $\delta$  7,01-7,05 ppm ( $^3J_{\text{H-3'},\text{H-4'}}$  8,3-8,5 Hz e  $^4J_{\text{H-3'},\text{H-5'}}$  0,9-1,1 Hz);

v) por fim, a ressonância do próton H-5' surge a  $\delta$  6,88-6,94 ppm, sob a forma de duplo duplete de dupletos ( $^3J_{\text{H-5'},\text{H-6'}}$  7,8-8,0 Hz,  $^3J_{\text{H-5'},\text{H-4'}}$  7,1-7,2 e 7,6 Hz e  $^4J_{\text{H-5'},\text{H-3'}}$  1,1 Hz).



**Figura 6** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do pirrol **8a**.

**Tabela 2** Desvios químicos ( $\delta$  em ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^1\text{H}$  do anel A dos compostos **8c**, **8a** e **8f** (estrutura I) e dos compostos **8b**, **8g**, **8d** e **8e** (estrutura II).

Protões do núcleo fenólico	2'-OH	H-6'	H-5'	H-4'	H-3'
$\text{R}^2 = \text{H}$ <b>8c</b>	12,20; s	7,96; dd $J$ 8,0 e 1,7 Hz	6,91; ddd $J$ 8,0; 7,1 e 1,1 Hz	7,44-7,50; m -	7,04; dd $J$ 8,3 e 1,1 Hz
$\text{R}^2 = \text{Me}$ <b>8a</b>	12,22; s	7,94; dd $J$ 8,0 e 1,7 Hz	6,90; ddd $J$ 8,0; 7,1 e 1,1 Hz	7,44; ddd $J$ 8,4; 7,1 e 1,7 Hz	7,02; dd $J$ 8,4 e 1,1 Hz
$\text{R}^2 = \text{Bn}$ <b>8f</b>	12,20; s	7,93; dd $J$ 8,0 e 1,7 Hz	6,88; ddd $J$ 8,0; 7,1 e 1,1 Hz	7,44; ddd $J$ 8,4; 7,1 e 1,7 Hz	7,01; dd $J$ 8,4 e 1,1 Hz
$\text{R}^2 = 3\text{-cromonilo}$ <b>8b</b>	12,15; s	7,99; dd $J$ 7,8 e 1,6 Hz	6,94; ddd $J$ 7,8; 7,6 e 0,9 Hz	7,47-7,51; m -	7,05; dd $J$ 8,3 e 0,9 Hz
$\text{R}^2 = \text{CO}_2\text{Me}$ <b>8g</b>	12,04; s	7,90; dd $J$ 8,0 e 1,7 Hz	6,94; ddd $J$ 8,0; 7,1 e 1,1 Hz	7,50; ddd $J$ 8,4; 7,1 e 1,7 Hz	7,05; dd $J$ 8,4 e 1,1 Hz
$\text{R}^2 = \text{Bn}$ <b>8d</b>	12,21; s	7,94; dd $J$ 8,0 e 1,7 Hz	6,89; ddd $J$ 8,0; 7,1 e 1,1 Hz	7,44; ddd $J$ 8,4; 7,1 e 1,7 Hz	7,01; dd $J$ 8,4 e 1,1 Hz
$\text{R}^1\text{-R}^2 =$ $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ <b>8e</b>	12,24; s	7,95; dd $J$ 8,0 e 1,7 Hz	6,89; ddd $J$ 8,0; 7,2 e 1,0 Hz	7,44; ddd $J$ 8,5; 7,2 e 1,7 Hz	7,01; dd $J$ 8,5 e 1,0 Hz

Os sinais de RMN de  $^1\text{H}$  correspondentes à ressonância dos três prótons pirrólicos, nos compostos que possuem a estrutura geral I, surgem na zona a  $\delta$  6,65-7,46 ppm (Tabela 3).

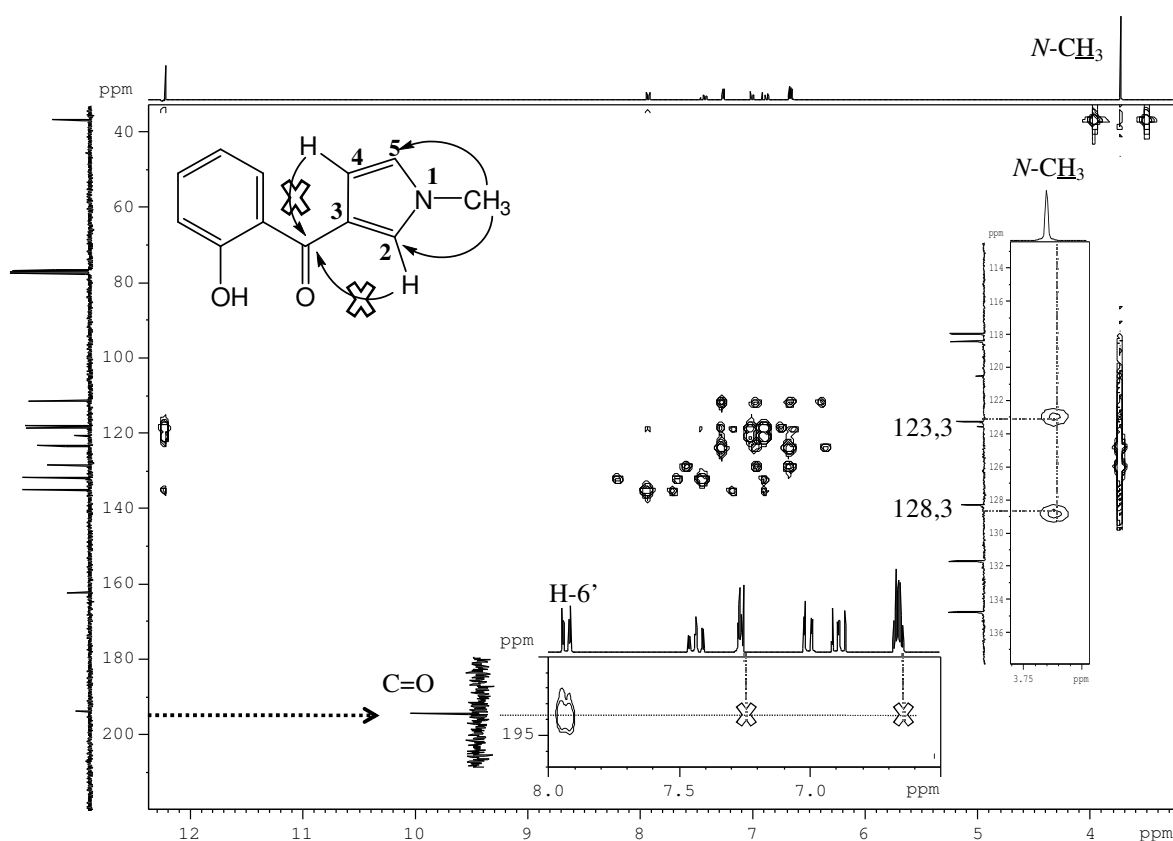
A atribuição inequívoca da ressonância dos prótons do núcleo pirrólico baseou-se na análise dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , HMBC, HSQC e NOESY. No espectro de HMBC do composto **8a** observa-se a correlação entre o sinal dos prótons do grupo metilo (singuleto, a  $\delta$  3,74 ppm) e os sinais a  $\delta$  128,3 e 123,3 ppm, os quais são atribuídos à ressonância dos carbonos C-2 e C-5 (Figura 7). A análise do espectro de HSQC permite identificar as ressonâncias dos prótons H-2 e H-5 (Figura 8). A análise do espectro de HMBC não apresentou correlação entre nenhum destes sinais e o carbono do grupo carbonilo, o que não possibilitou identificar o próton H-2 (Figura 7). Desta forma, recorreu-se à análise do espectro de NOESY e novamente verificou-se correlação entre o sinal dos prótons do grupo metilo e os sinais correspondentes à ressonância dos prótons H-2 e H-5. Verifica-se ainda a correlação entre o próton H-6' e dois sinais a  $\delta$  7,28 e a  $\delta$  6,65-6,69 ppm, as quais foram identificados como sendo dos sinais dos prótons H-2 e H-4 (ver Figura 9). A análise do espectro de HSQC permitiu correlacionar estes sinais de próton com os respectivos carbonos tendo-se atribuído inequivocamente ao próton H-2 a ressonância a  $\delta$  7,28 ppm, por se correlacionar com o carbono mais desprotegido. A ressonância do próton H-4 atribui-se desta forma ao outro sinal a  $\delta$  6,65-6,69 ppm. O



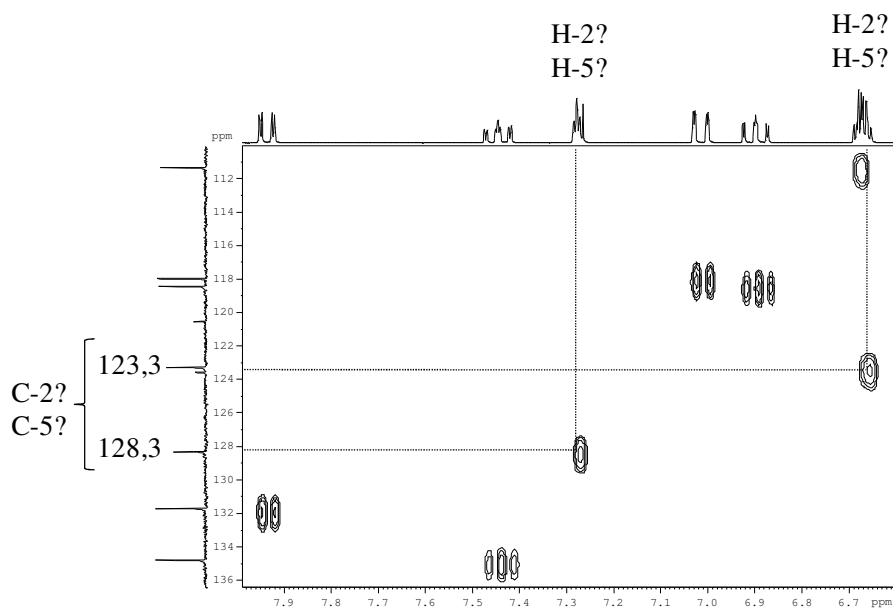
último próton identificado no espectro é o H-5 que se inclui no multipeto a  $\delta$  6,65-6,69 ppm juntamente com o próton H-4. Através do espectro de HSQC consegue-se verificar que o próton H-5 é o que possui menores valores de desvio químico dentro do multipeto. Esta análise permitiu assim a identificação dos prótons pirrólicos no composto **8a**, os quais estão assinalados no espectro apresentado na Figura 6.

**Tabela 3** Desvios químicos ( $\delta$  em ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^1\text{H}$  do anel B (estrutura I) dos compostos **8a**, **8c** e **8f**.

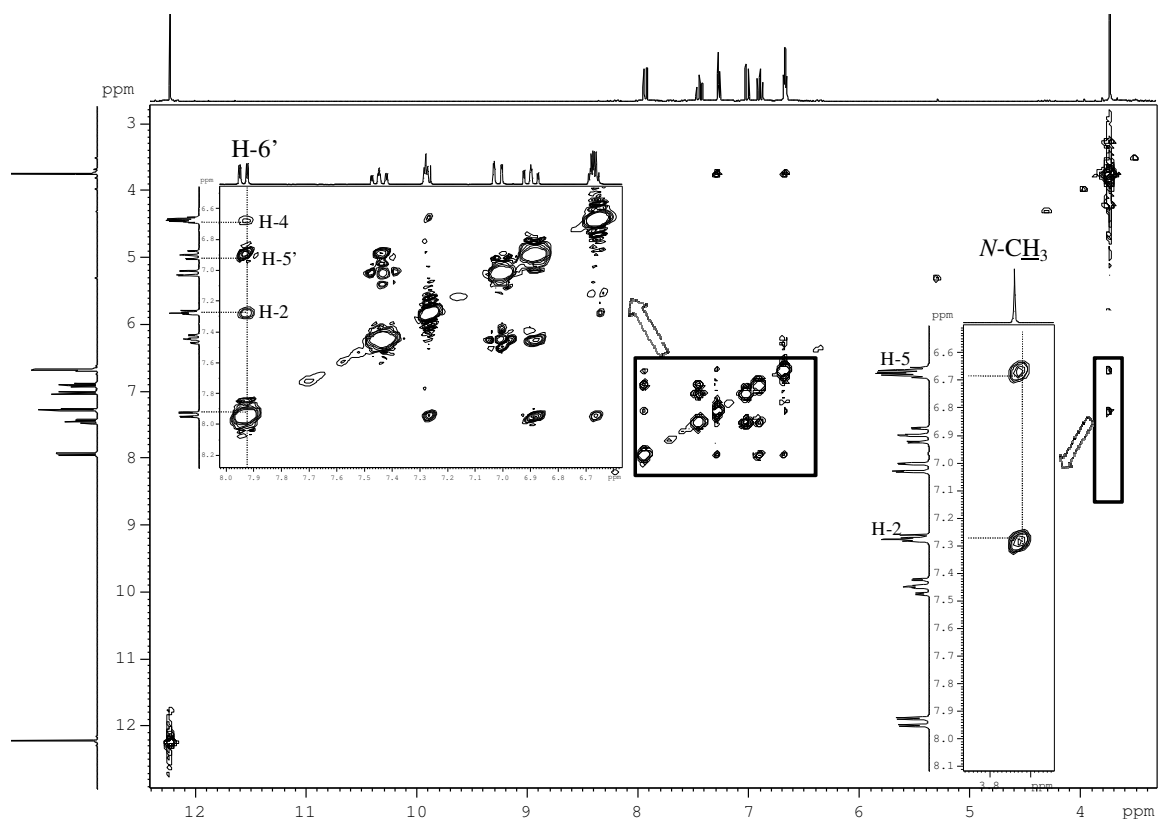
núcleo pirrólico	R = Me <b>8a</b>	R = H <b>8c</b>	R = Bn <b>8f</b>
<b>H-2</b>	7,28; t $J$ 1,9 Hz	7,46; t $J$ 3,3 Hz	7,32-7,37; m -
<b>H-4</b>	6,65-6,69; m -	6,76-6,79; m -	6,71-6,74; m -
<b>H-5</b>	6,65-6,69; m -	6,87-6,89; m -	6,71-6,74; m -



**Figura 7** Espectro de HMBC do benzoípirrol **8a** e expansões.



**Figura 8** Expansão do espectro de HSQC do benzofírrol **8a**, para identificação dos carbonos e prótons das posições 2 e 5.



**Figura 9** Espectro de NOESY do benzofírrol **8a** e expansões.

Efectuando analogia para os outros compostos **8c** e **8f** verifica-se que o sinal do protão H-2 surge sempre a desvios químicos mais elevados, seguindo-se o sinal do protão H-4 e depois o do H-5, apresentando-se a ressonância destes dois últimos protões sob a forma de multipeto.

Ao efectuar uma análise comparativa entre os valores de ressonância dos protões pirrólicos, tomando em consideração o composto **8c** como referência (R = H), verifica-se que o protão H-2 surge a valores de ressonância superiores ( $\delta$  7,46 ppm) comparativamente aos protões análogos nos compostos **8a** ( $\delta$  7,28 ppm – R = Me) e composto **8f** ( $\delta$  7,32-7,37 ppm – R = Bn). Desta forma a introdução de grupos substituintes dadores de electrões no azoto pirrólico promove uma ligeira protecção nos valores de ressonância do protão H-2. Para o valor da ressonância do protão H-4 observa-se igualmente uma ligeira diminuição no valor de desvio químico [**8a** ( $\delta$  6,65-6,69 ppm), **8f** ( $\delta$  6,71-6,74 ppm), e **8c** ( $\delta$  6,76-6,79 ppm)] pela introdução de substituintes alquilo no átomo de azoto. O mesmo se verifica com a ressonância do protão H-5 (Tabela 3).

É de salientar que os compostos referidos apresentam ainda em seus espectros de RMN de  $^1\text{H}$  os sinais correspondentes à ressonância dos protões pertencentes aos substituintes no átomo de azoto. Desta forma os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  apresentam:

→ para o composto **8a** um singuleto a  $\delta$  3,74 ppm característico da ressonância dos três protões do grupo metilo;

→ para o composto **8c** um singuleto largo a  $\delta$  8,76 ppm correspondente à ressonância do protão ligado ao azoto;

→ para o composto **8f** um singuleto a  $\delta$  5,12 ppm correspondente à ressonância dos dois protões metilénicos do grupo benzilo e os sinais relativos aos protões aromáticos do mesmo grupo que se encontram sob a forma de dois multipletos a  $\delta$  7,32-7,37 e a 7,16-7,19 ppm para H-3'',4'',5'' e H-2'',6'', respectivamente.

Para a identificação inequívoca dos protões pirrólicos dos compostos com a estrutura geral **II** recorreu-se à análise dos espectros de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , HSQC, HMBC e NOESY. Através da análise do espectro de HMBC do composto **8d** verifica-se a correlação entre o sinal referente à ressonância dos protões metilénicos do grupo benzilo (s,  $\delta$  3,99 ppm) com

o do carbono a  $\delta$  108,5 ppm, sinal que se atribui à ressonância do carbono C-3. Através da correlação verificada no espectro de HSQC entre este carbono e o sinal a  $\delta$  6,52 ppm atribuiu-se inequivocamente a esta ressonância o sinal referente ao próton H-3. Como os outros prótons da molécula já tinham sido assinalados, resta assinalar o sinal do próton H-5 a  $\delta$  7,28 ppm (ver Tabela 4).

Por analogia observa-se na Tabela 4 que os compostos **8b**, **8e** e **8g** apresentam o sinal correspondente à ressonância do próton H-5 a maiores valores de frequência que o próton H-3.

**Tabela 4** Desvios químicos ( $\delta$  em ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^1\text{H}$  do anel B (estrutura II) dos compostos **8b**, **8d**, **8e** e **8g**. O composto **8a** foi utilizado como referência.

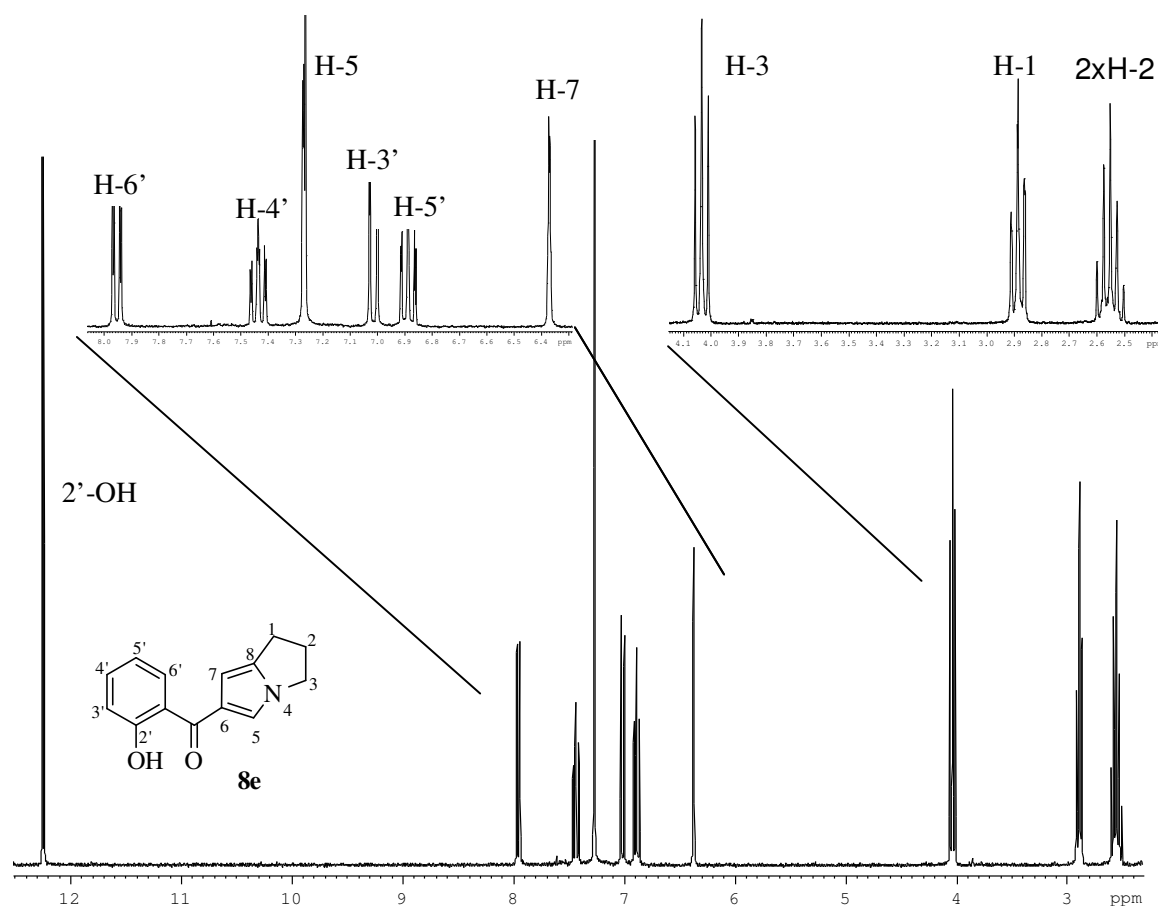
núcleo pirrólico	R = Me <b>8a</b>	R <sup>2</sup> = 3-cromonilo <b>8b</b>	R <sup>2</sup> = Bn <b>8d</b>	R <sup>1</sup> -R <sup>2</sup> = -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - <b>8e</b>	R <sup>2</sup> = CO <sub>2</sub> Me <b>8g</b>
<b>H-5</b>	7,28 (H-2)	7,52; dd <i>J</i> 3,0 e 1,6 Hz	7,28; dd <i>J</i> 2,8 e 1,7 Hz	7,27; d <i>J</i> 1,2 Hz	7,61; dd <i>J</i> 3,3 e 1,6 Hz
<b>H-3/H-7</b>	6,65-6,69 (H-4)	7,01; dd <i>J</i> 2,3 e 1,6 Hz	6,52; s largo	6,37; q <i>J</i> 1,2 Hz	7,37; dd <i>J</i> 2,4 e 1,6 Hz

Relativamente aos compostos com a estrutura geral **II** (ver Figura 5), também se verificam alterações nas ressonâncias dos prótons do anel pirrólico **B** pela introdução, neste anel, de grupos substituintes. No composto **8e** a presença do grupo alquila ligado a C-2 e ao átomo de azoto promove uma protecção dos prótons pirrólicos por aumento de densidade electrónica no anel por indução. Os dois prótons pirrólicos acoplam a longa distância surgindo o sinal de H-5 como duplete a  $\delta$  7,27 ppm ( $^4J_{\text{H-3,H-5}}$  1,2 Hz), sendo este valor de desvio químico muito similar ao verificado no composto **8a**. A ressonância do próton H-7 (correspondente ao análogo pirrólico H-3) surge a  $\delta$  6,37 ppm, sob a forma de quarteto ( $^4J_{\text{H-7,H-5}}$  1,2 Hz, devido ao acoplamento com dois prótons H-1 e um próton H-5). O sinal do próton H-7 sofreu um desvio para valores de baixas frequências, uma vez que a introdução de um grupo dador de electrões em C-8 exerce no próton H-7 adjacente um efeito protector. Normalmente um substituinte dador de electrões no azoto desvia o sinal correspondente a H-7 para campos altos, mas a simultânea introdução de grupos dadores em C-8, neste caso, e no azoto provocam um efeito mais acentuado, como se pode observar na Tabela 4.

No composto **8d** a introdução de um grupo benzilo em C-2, provoca um desvio do sinal correspondente à ressonância do protão H-5 para a mesma gama de valores que para o composto **8a** e **8e**. Desta forma, o protão H-5 surge sob a forma de duplo duplete a  $\delta$  7,28 ppm ( $^3J_{\text{H-3,H-5}}$  2,8 Hz e  $^4J_{\text{N-H,H-5}}$  1,7 Hz). O sinal correspondente ao protão H-3 apresenta-se como um singuleto largo a  $\delta$  6,52 ppm, não se conseguindo observar acoplamento nítido com H-5 e com N-H.

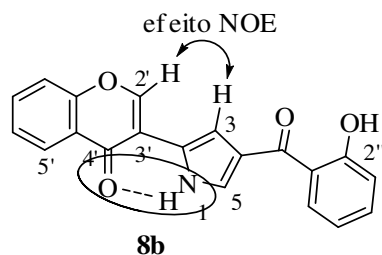
A introdução de grupos sacadores de electrões, como sejam o grupo metoxycarbonilo e a unidade 3-cromonilo, no carbono  $\alpha$ -pirrólico C-2 resulta num efeito desprotector nos protões pirrólicos. Em ambos os compostos **8b** e **8g**, o anel pirrólico apresenta um grupo substituinte sacador de electrões em C-2 e o átomo de azoto encontra-se protonado. Assim, é previsível que os valores a obter para os desvios químicos destes protões H-3 e H-5 sejam os que surgem a maiores valores de frequência de ressonância dentro da gama apresentada. Os valores dos desvios químicos para os protões H-5 nos compostos **8b** e **8g** apresentam-se a  $\delta$  7,52 e 7,61 ppm, respectivamente. Ambos surgem com a forma de duplos dupletos ( $^3J_{\text{H-5,N-H}}$  3,0 Hz e  $^4J_{\text{H-5,H-3}}$  1,6 Hz para **8b** e  $^3J_{\text{H-5,N-H}}$  3,3 Hz e  $^4J_{\text{H-5,H-3}}$  1,6 Hz para **8g**). Os protões H-3 também surgem como duplos dupletos a  $\delta$  7,01 ppm para **8b** ( $^3J_{\text{H-3,N-H}}$  2,3 Hz e  $^4J_{\text{H-3,H-5}}$  1,6 Hz) e a  $\delta$  7,37 ppm para **8g** ( $^3J_{\text{H-3,N-H}}$  2,4 Hz e  $^4J_{\text{H-3,H-5}}$  1,6 Hz).

Devem também referir-se os sinais correspondentes à ressonância dos outros protões que surgem nos espectro de RMN de  $^1\text{H}$  dos compostos referidos com a estrutura **II** (anel **B**). Assim, no caso do pirrol **8e** observam-se três sinais na zona alifática:  $\delta$  4,03 (triplete), 2,88 (ddd) e 2,55 ppm (quinteto), cada um a integrar para dois protões. Pelo espectro de HMBC verifica-se que estes sinais se correlacionam com um carbono a 138,7 ppm (que também se relaciona com os protões H-5 e H-7), o qual se atribui à ressonância de C-8. Pelas multiplicidades facilmente se atribuem os sinais como o sinal em forma de quinteto ao protão H-2 ( $J$  7,2 Hz), o sinal sob a forma de duplo duplete de dupletos atribui-se ao sinal de H-1 ( $J$  7,2 e 0,9 Hz) e o triplete a H-3 ( $J$  7,2 Hz). Pela análise do espectro de HSQC confirma-se a correlação entre o sinal de H-3 e o carbono mais desprotegido da zona alifática (o que confirma a ligação directa ao azoto) (Figura 10).



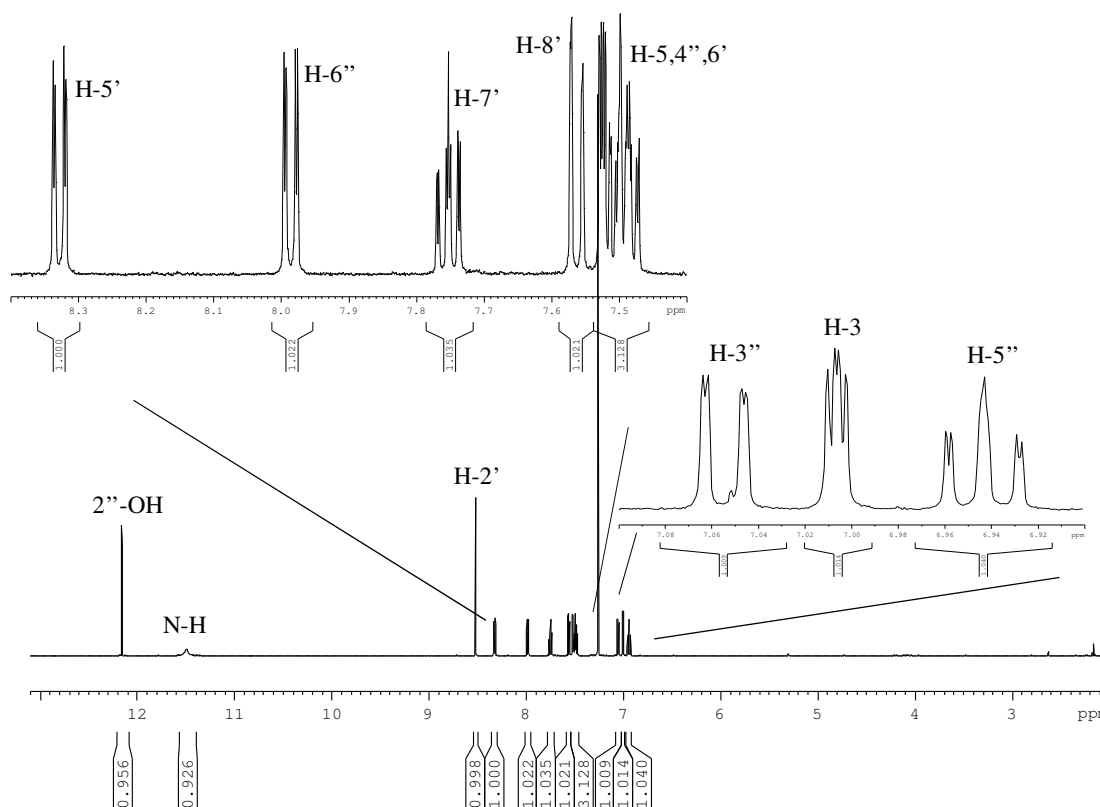
**Figura 10** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do pirrol **8e** e expansões.

Relativamente aos sinais correspondentes à ressonância do protão N-H para os pirróis **8d** e **8g** surgem ambos sob a forma de singuleto largo a  $\delta$  8,47 e  $\delta$  9,72 ppm, respectivamente. No composto **8b** o sinal relativo à ressonância do protão N-H surge também sob a forma de singuleto largo, mas a  $\delta$  11,50 ppm, devido ao facto de este estabelecer uma ponte de hidrogénio com o grupo carbonilo da cromona. Este dado também é suportado pelos estudos de NOESY que demonstram a correlação entre os sinais dos protões H-2' e H-3, de acordo com a conformação apresentada na Figura 11.



**Figura 11** Representação da molécula de pirrol **8b**.

Os pirróis **8d**, **8e** e **8g** apresentam ainda sinais em seus espectros de RMN de  $^1\text{H}$  característicos dos respectivos substituintes em C-2. No caso do composto **8b** o seu espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 12) apresenta-se mais complexo, uma vez que possui como substituinte o núcleo cromona (será abordado mais à frente).



**Figura 12** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do pirrol **8b** e ampliação da zona aromática.

Nos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos compostos anteriormente apresentados (estrutura **I** e **II** – anel **A**) também se verifica um padrão de sinais característicos da ressonância dos carbonos da unidade 2'-hidroxibenzoílo (Tabela 5) salientando-se o sinal correspondente à ressonância do carbono carbonílico que surge a cerca de  $\delta$  193,6-194,3 ppm e do carbono C-2' que surge a cerca de  $\delta$  162,2-162,5 ppm. Estes carbonos são facilmente identificados nos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos compostos uma vez que surgem a elevados valores de frequência, pois sofrem o efeito desprotector induzido pelos átomos de oxigénio presentes nesses carbonos. O assinalamento destes carbonos pode ser confirmado através da análise do espectro de HMBC, no qual se verifica a correlação existente entre o sinal pertencente à ressonância do carbono C-2' com os protões 2'-OH, H-6', H-4' e H-3'; e a atribuição do

sinal correspondente à ressonância do carbono carbonílico é confirmada pela correlação deste com o sinal do protão H-6'. Os restantes sinais de carbonos protonados são, por norma, facilmente identificados através de correlação directa no espectro de HSQC, e foram atribuídos da seguinte forma:

→  $\delta$  134,6-135,7 ppm para o carbono C-6';

→  $\delta$  131,7-131,9 ppm para o carbono C-4';

→  $\delta$  118,3-118,8 ppm para o carbono C-5';

→  $\delta$  117,9-118,3 ppm para o carbono C-3';

Dos valores apresentados apenas se destacam as ressonâncias correspondentes aos carbonos C-6' e C-3' que surgem a maiores e a menores valores de frequência de ressonância, respectivamente. Por último identificou-se facilmente o sinal correspondente ao carbono C-1' (a  $\delta$  120,0-120,7 ppm), quer por se encontrar numa gama típica de ressonâncias para este tipo de carbono, quer pela atribuição inequívoca deste sinal através da correlação existente entre o mesmo, no espectro HMBC, e os protões 2'-OH, H-3' e H-5'.

**Tabela 5** Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^{13}\text{C}$  do grupo 2-hidroxibenzoílo nas estruturas **I** e **II**.

substituintes compostos carbonos	R = H <b>8c</b>	R = Me <b>8a</b>	R = Bn <b>8f</b>	R <sup>2</sup> = CO <sub>2</sub> Me <b>8g</b>	R <sup>2</sup> = Bn <b>8d</b>	R <sup>1</sup> -R <sup>2</sup> = -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - <b>8e</b>	Nume- ração <b>8b</b>	R <sup>2</sup> = 3-cromonilo <b>8b</b>
C=O	194,3	193,6	193,7	193,6	194,1	193,8	C=O	194,0
C-2'	162,3	162,2	162,3	162,5	162,2	162,2	C-2''	162,3
C-4'	135,1	134,8	134,9	135,7	134,9	134,6	C-4''	135,1
C-6'	131,9	131,7	131,7	131,7	131,8	131,8	C-6''	131,7
C-1'	120,5	120,5	120,5	120,0	120,5	120,7	C-1''	120,5
C-5'	118,5	118,4	118,5	118,8	118,5	118,3	C-5''	118,6
C-3'	118,1	118,0	118,0	118,3	118,0	117,9	C-3''	118,2

Relativamente aos carbonos incluídos no *anel pirrólico* (anel **B**), analisam-se primeiro os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos compostos **8a**, **8c** e **8f** (com estrutura **I**), por se apresentarem somente substituídos no átomo de azoto ou até só protonado no azoto (Tabela 6). O assinalamento dos carbonos  $sp^2$  nestes compostos efectuou-se recorrendo ao espectro de HSQC. Desta forma, o sinal correspondente à ressonância do carbono C-2



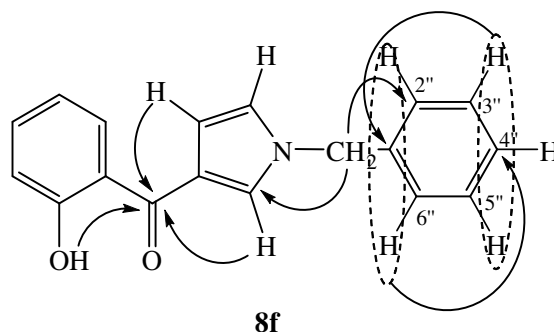
surge, nestes compostos, a frequências mais altas de entre o conjunto de valores observados para estes carbonos pirrólicos. Nos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos compostos **8a**, **8c**, e **8f** identificou-se o sinal correspondente à ressonância do carbono C-2 a  $\delta$  128,3, 124,7 e 127,7 e ppm, respectivamente, a maiores valores de frequência que os outros carbonos pirrólicos devido a este carbono se encontrar directamente ligado ao átomo de azoto, e sofrer o efeito mesomérico desprotector do grupo carbonilo. A frequência de ressonância do carbono C-2 dos compostos **8a** e **8f** surge a valores de frequência mais elevados que o do composto **8c** devido à presença do substituinte no átomo de azoto.

O sinal correspondente à ressonância do carbono C-3 correlaciona-se (no espectro de HMBC) com os sinais correspondentes à ressonância dos prótons pirrólicos H-5 e H-2, surgindo nos compostos **8a**, **8c** e **8f** a  $\delta$  123,6, 123,9 e 123,8 ppm, respectivamente. Nos compostos **8a**, **8c** e **8f** o sinal correspondente à ressonância do carbono C-5 surge a  $\delta$  123,3, 119,3 e 122,7 ppm, respectivamente. Neste caso também é bem evidente que o padrão de substituição no azoto influencia a frequência de ressonância do carbono C-5, observando-se uma desprotecção deste para o caso do *N*-alquilo. Por último, o sinal característico da frequência de ressonância do carbono C-4 surge a menores valores de frequência a  $\delta$  111,3, 110,8 e 111,5 ppm, respectivamente para os compostos **8a**, **8c** e **8f**.

**Tabela 6** Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^{13}\text{C}$  do anel pirrólico (anel **B**) para os compostos **8c**, **8a** e **8f** (estrutura **I**).

carbonos	<b>8c</b> ; N-H	<b>8a</b> ; N-Me	<b>8f</b> ; N-Bn
C-2	124,7	128,3	127,7
C-3	123,9	123,6	123,8
C-5	119,3	123,3	122,7
C-4	110,8	111,3	111,5

Nos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos compostos **8a**, **8f** e **8c** surgem ainda os sinais correspondentes à ressonância dos carbonos relativos aos grupos substituintes que surgem na gama de frequências esperada. Na Figura 13 apresentam-se as conectividades mais relevantes apresentadas no espectro de HMBC para o composto **8f**.



**Figura 13** Representação de algumas conectividades verificadas no espectro de HMBC do composto **8f**.

Por último, resta-nos efectuar a análise e discussão da informação contida nos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos compostos **8b**, **8d**, **8e** e **8g** (estrutura **II**, anel **B**) (Tabela 7). Nestes compostos deve lembrar-se que a numeração do núcleo pirrólico é efectuada de forma contrária comparativamente à dos carbonos na estrutura **I**.

A análise dos valores das frequências de ressonância correspondentes aos carbonos torna-se, por vezes, mais complexa, uma vez que introduzimos alguns grupos substituintes mais complexos (exemplo do grupo 3-cromonilo), que se reflecte na obtenção de espectros de  $^{13}\text{C}$  mais difíceis de analisar. A atribuição das ressonâncias dos correspondentes carbonos pirrólicos protonados é feita com base nas correlações observadas no espectro de HSQC. As ressonâncias dos carbonos C-3 e C-5 dos compostos **8b**, **8d**, **8e** e **8g** surgem a  $\delta$  105,0 e 124,8 ppm;  $\delta$  108,5 e 124,7 ppm;  $\delta$  102,0 e 121,2 ppm e  $\delta$  116,5 e 127,6 ppm, respectivamente.

Para a atribuição das ressonâncias dos carbonos quaternários foi indispensável o recurso aos espectros de HMBC. A atribuição do sinal correspondente à ressonância do carbono C-2, no composto **8b**, pode ser efectuada de forma inequívoca através da correlação verificada no espectro de HMBC entre o protão H-2', H-5 e o carbono a  $\delta$  126,3 ppm (identificado como C-2). Não foi possível atribuir inequivocamente a ressonância correcta ao carbono C-4, uma vez que este se encontrava muito próximo do sinal correspondente ao carbono C-10' ( $\delta$  123,8 ou 123,9 ppm). A correlação existente no espectro de HMBC entre o sinal do protão H-2' e os carbonos a  $\delta$  177,0, 155,8, 115,3 ppm,

permite a identificação destes valores à ressonância dos carbonos C-4', C-9' e C-3'. O sinal de C-9' apresenta também correlação com o do protão H-5'.

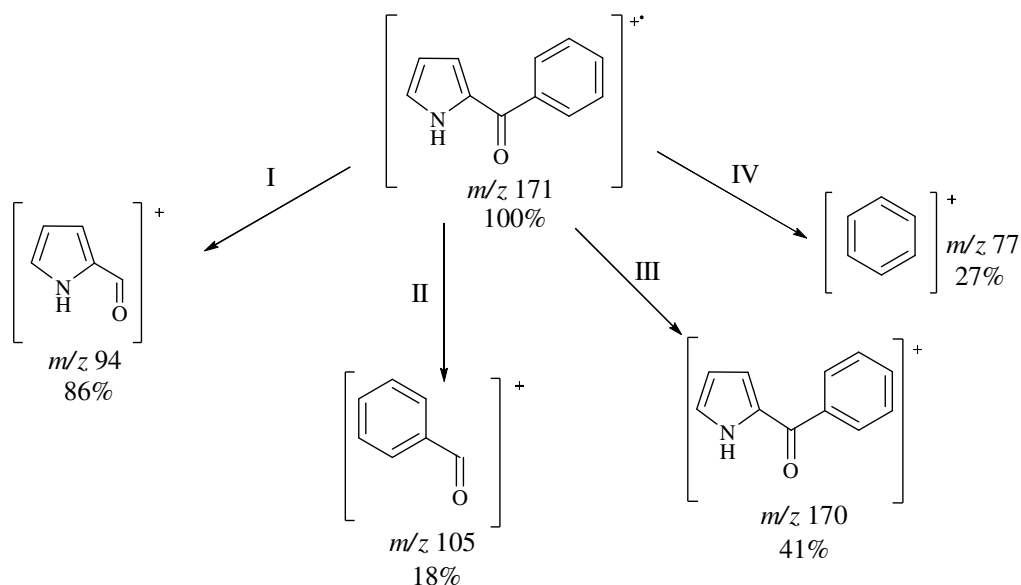
**Tabela 7** Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^{13}\text{C}$  do anel pirrólico para os compostos **8b**, **8g**, **8d** e **8e** (na estrutura **II**).

carbonos	$\text{R}^2 = 3\text{-cromonilo}$ <b>8b</b>	$\text{R}^2 = \text{CO}_2\text{Me}$ <b>8g</b>	$\text{R}^2 = \text{Bn}$ <b>8d</b>	Numeração <b>8e</b>	$\text{R}^1\text{-R}^2 = \text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$ <b>8e</b>
C-2	126,3	125,1	132,6	C-8	138,7
C-5	124,8	127,6	124,7	C-5	121,2
C-4	123,8	123,8	123,9	C-6	127,7
C-3	105,0	116,5	108,5	C-7	102,0

No espectro de HMBC do composto **8d** observa-se correlação entre os sinais dos protões H-3, H-5 e  $\text{CH}_2\text{Ph}$  com o sinal a  $\delta$  132,6 ppm, o qual foi atribuído inequivocamente à ressonância do carbono C-2. Os restantes carbonos foram facilmente identificados através da análise dos espectros de HSQC e HMBC.

O assinalamento da ressonância dos carbonos quaternários C-2 e C-4 do composto **8g** não é imediato, uma vez que ambos apresentam correlação com os protões pirrólicos H-3 e H-5. No entanto, como o carbono C-2 se encontra ligado directamente ao átomo de azoto atribuiu-se a sua ressonância ao sinal a  $\delta$  125,1 ppm, e o sinal que surge a  $\delta$  123,8 ppm a do carbono C-4. No espectro de HMBC do composto **8e** verificam-se correlações importantes, como sejam: o sinal do carbono a  $\delta$  138,7 ppm com os dos protões H-1, H-2, H-3 e H-5, atribuindo-se inequivocamente este sinal ao carbono C-8; o sinal a  $\delta$  127,7 ppm apresenta conectividades com H-5 e H-7 ao qual se atribui inequivocamente a ressonância do carbono C-6. Assim as ressonâncias a  $\delta$  23,9, 27,8 e a 46,7 ppm foram atribuídas aos carbonos C-1, C-2 e C-3, respectivamente, com base nas correlações observadas no espectro de HSQC.

Na sequência da caracterização estrutural de derivados de 3- e 4-(2-hidroxibenzoil)pirróis por espectroscopia de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , apresenta-se também a análise destes derivados por espectrometria de massa. No Esquema 31 apresentam-se as vias de fragmentação mais comuns em derivados do tipo 2-benzoilpirrol (utilizando EI), indicando-se também a razão massa/carga ( $m/z$ ) e a intensidade relativa para cada fragmento.<sup>68</sup>

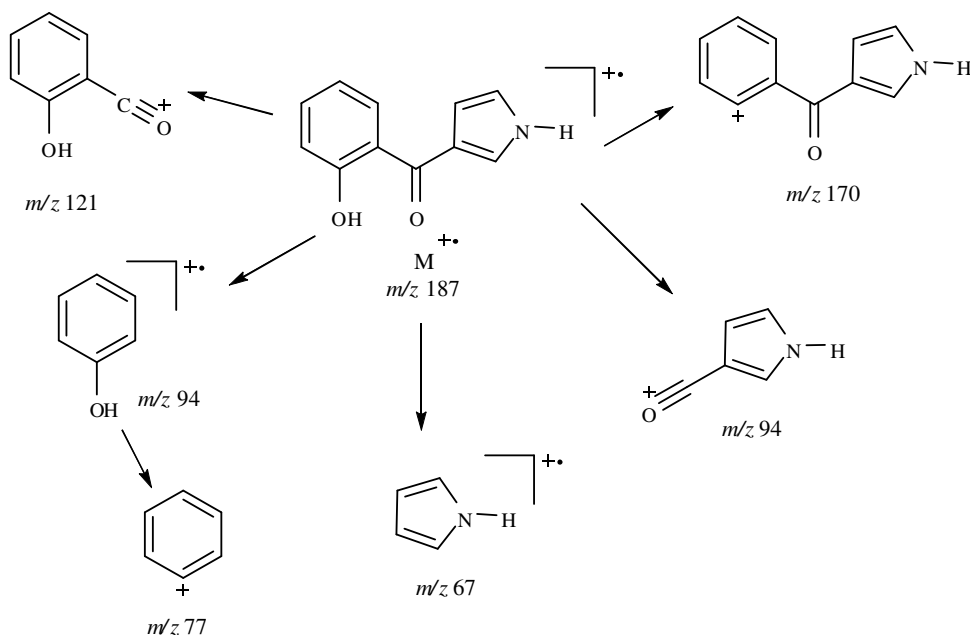
**Esquema 31**

No caso dos 3- e 4-benzoílpirróis observa-se um padrão de fragmentação semelhante.

Analisando o espectro de massa de impacto electrónico do derivado 3-benzoílpirrólico mais simples **8c** (Esquema 32) pode-se constatar que as principais vias de fragmentação que ocorrem são:

- a clivagem do tipo I originando o catião pirroloílo;
- a clivagem do tipo II originando o catião benzoílo;
- a clivagem do grupo hidroxilo, na unidade 2-hidroxibenzoílo.

Neste exemplo (benzoílpirrol **8c**) observa-se que o pico base corresponde ao ião molecular que surge a  $m/z$  187. Os fragmentos que correspondem aos picos a  $m/z$  121 e a  $m/z$  94 correspondem aos iões resultantes das clivagens  $\alpha$  relativamente ao grupo benzoílo e ao grupo pirroloílo, respectivamente. Verifica-se que o pico que surge a  $m/z$  94 também poderá resultar da clivagem directa a partir do ião molecular originando o catião-radical hidroxifenilo. Este por sua vez também poderá originar o catião fenilo ( $m/z$  77) por perda do radical hidroxilo. O fragmento corresponde ao pico que surge a  $m/z$  67 é característico da presença do catião-radical pirrolilo. O catião que surge a  $m/z$  170 resulta da perda de um radical hidroxilo por parte do ião molecular.



Esquema 32

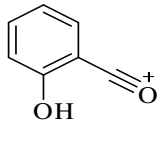
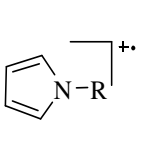
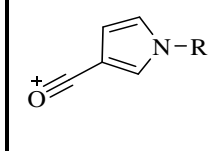
Os espectros de massa dos restantes derivados 3-benzóilpirrólicos *N*-substituídos **8a** e **8f** não apresentam como pico base o respectivo ião molecular. Mas, os picos correspondentes aos iões moleculares destes compostos surgem com elevada intensidade relativa (~ 87%) a  $m/z$  201 e a  $m/z$  277, respectivamente para os benzoílpirróis **8a** e **8f**.

O pico base no espectro do composto **8a** corresponde ao pico a  $m/z$  81, isto é, ao catião-radical *N*-metilpirrolilo. No caso do *N*-benzilpirrol **8f** o pico base está directamente relacionado com a elevada estabilidade de formação do ião tropílio, a  $m/z$  91, estritamente relacionado com a presença de grupos benzilo. Relativamente às vias de fragmentação mais habituais, verifica-se que a introdução de um substituinte no azoto pirrólico promove uma diminuição na estabilidade do catião benzoílo, que surge a  $m/z$  121 [**8a** → 10% e **8f** → 5%, comparativamente ao composto **8c** → 50%). Por outro lado a presença do grupo metilo em **8a** promove uma elevada estabilidade ao catião-radical pirrolilo que se forma e que surge como pico base no espectro. Para o composto **8f** este catião-radical pirrolilo *N*-benzilado também se apresenta com intensidade relativa de 63%.

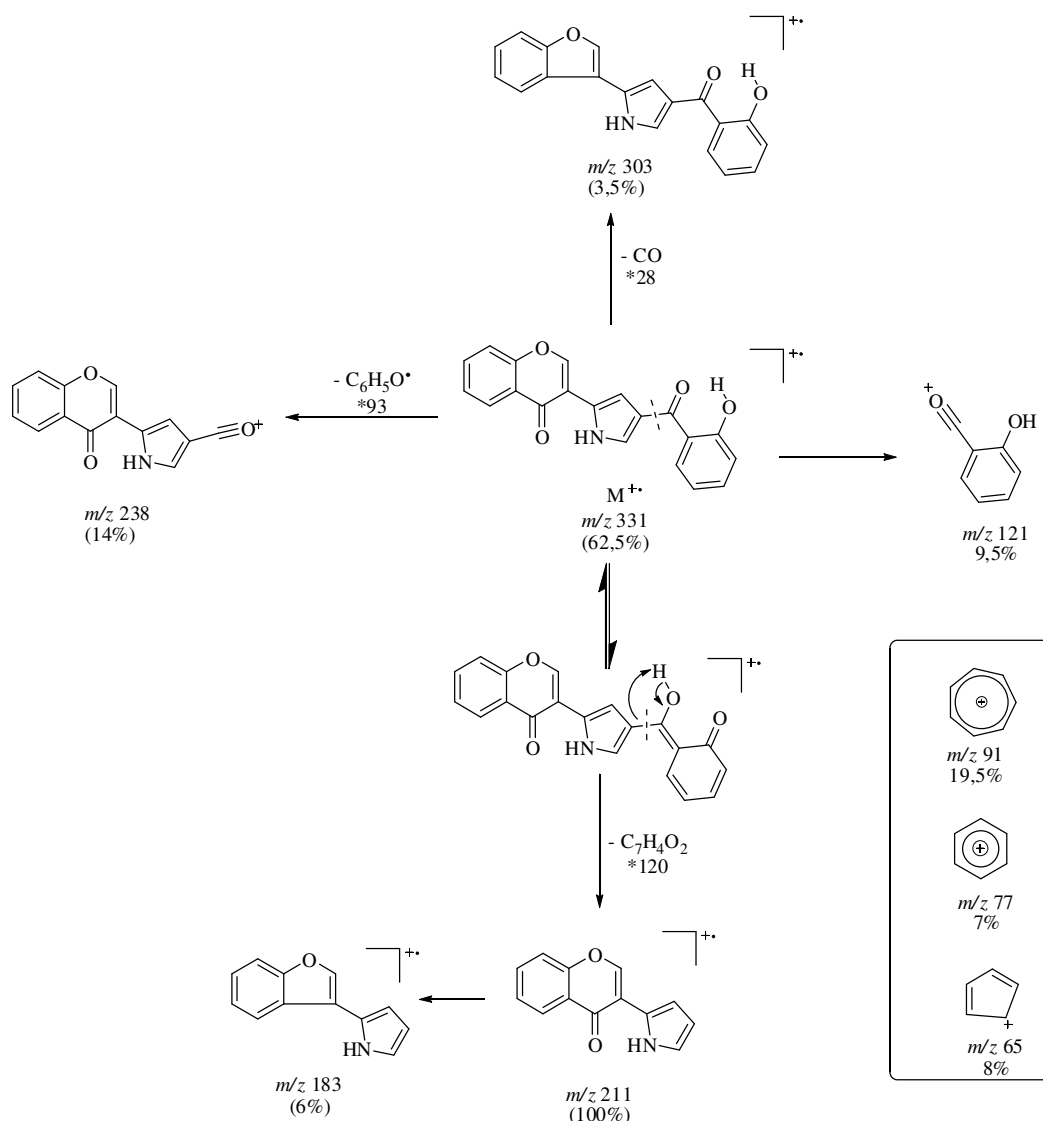
Outra fragmentação muito comum origina catiões do tipo pirroloílo, os quais são mais estáveis se não possuírem substituintes. Desta forma, a introdução de substituintes no azoto interfere na estabilidade dos mesmos de forma a se verificar para o catião derivado

do *N*-benzilpirrol uma int. rel. de 5% ( $m/z$  184) e uma int. rel. de 41% para o pico a  $m/z$  108 correspondente ao ião no composto **8a** (Tabela 8).

**Tabela 8** Tabela contendo informação respeitante aos picos base, e às principais vias de fragmentação em benzoílpirróis e respectivas intensidades relativas.

composto	N-R	Ião molecular $m/z$	Intensidade relativa (%)						
				$m/z$	%	$m/z$	%	$m/z$	%
<b>8c</b>	H	187	100	121	50	67	76	94	67,5
<b>8a</b>	Me	201	87	121	10	81	100	108	41
<b>8f</b>	Bn	277	86	121	5	157	63	184	5

Através da análise do espectro de massa de impacto electrónico do composto **8b** pode-se deduzir que o ião molecular é relativamente estável, uma vez que se apresenta com intensidade de 62% ( $m/z$  331). O pico base deste espectro situa-se a  $m/z$  211, indicativo da elevada estabilidade do catião-radical 2-(3-cromonil)pirrolilo, resultante da clivagem do grupo benzoílo, com captação de um átomo de hidrogénio. Com cerca de 20% de intensidade relativa surge um pico, correspondente ao ião tropílio, a  $m/z$  91. Este ião-fragmento pode ter origem por diversas vias de fragmentação. No geral, os espectros deste tipo de compostos são complexos, uma vez que vão existir várias fragmentações quer da unidade benzoílpirrol, quer da unidade cromona. Mas todos estes fragmentos apresentam intensidades relativas baixas. Como exemplo pode observar-se no Esquema 33 algumas das possíveis fragmentações resultantes da análise do espectro de impacto electrónico do composto **8b**.



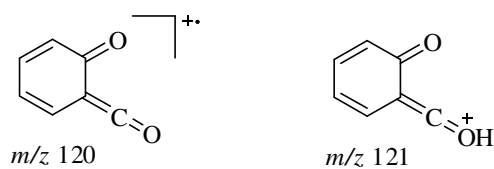
Esquema 33

No espectro de massa de impacto electrónico do composto **8e** destacam-se dois picos predominantes, um a  $m/z$  227, correspondente ao ião molecular (80%) e outro a  $m/z$  107 que se apresenta como pico base do espectro. Este ião corresponde à perda do grupo benzoílo originando o correspondente catião-radical pirrolilo, com captação de um átomo de hidrogénio. Outras fragmentações também se evidenciam, mas originam iões muito menos estáveis que os anteriormente referidos. Como exemplo tem-se a  $m/z$  210 (11%) um ião resultante da perda do radical hidroxilo. A  $m/z$  134 surge o pico com intensidade relativa de 28% correspondente ao catião pirroloílo. A  $m/z$  121 (10%) surge o ião correspondente à perda do radical pirrolilo, isto é, o catião benzoílo. Surgem ainda os

picos que a  $m/z$  77 (16%) e  $m/z$  65 (19%) resultantes de fragmentações que originam os iões mais elementares observados no espectro.

De entre os espectros de impacto electrónico dos 4-benzoílpirróis, o espectro do composto **8d** é o único que apresenta como pico base o pico correspondente ao ião molecular, ou seja, a  $m/z$  277. Outro pico de elevada estabilidade química, uma vez que surge com intensidade relativa de 92%, é o pico que surge a  $m/z$  157 característico da perda do fragmento benzoílo, originando o catião-radical pirrolilo com captação de hidrogénio. O espectro apresenta ainda um pico a  $m/z$  65 (65%) característico de várias fragmentações (quer do anel pirrólico, quer do anel benzénico, como seja o ião  $C_5H_5^+$ ). Vários outros picos surgem com intensidades que variam entre 20-40%, surgindo a  $m/z$  186, 121, 106, 91, 80. Alguns deles são facilmente identificáveis e já foram referidos, a  $m/z$  186 surge o pico correspondente ao ião fragmento resultante da perda do grupo benzilo e a  $m/z$  121 o catião benzoílo e finalmente a  $m/z$  91 o ião tropílio.

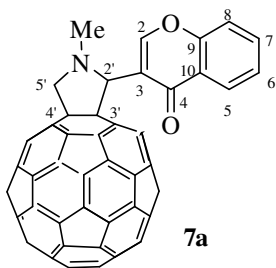
No espectro de impacto electrónico do composto **8g** evidencia-se o pico base a  $m/z$  120 característico do catião-radical representado na Figura 14, surgindo também o ião a  $m/z$  121 (Figura 14). Com uma intensidade relativa de 71% identifica-se o ião molecular a  $m/z$  245, observando-se também a  $m/z$  186 o pico correspondente ao ião resultante da perda do grupo substituinte (metoxicarbonilo). A  $m/z$  125, com intensidade de 46%, observa-se o pico correspondente ao catião-radical pirrolilo possuindo o grupo metoxicarbonilo. A  $m/z$  92 e  $m/z$  65 surgem dois picos característicos de fragmentações já referidas (26%).



**Figura 14** Representação de dois iões fragmento que surgem no espectro de massa de impacto electrónico do benzoílpirrol **8g**.



### 1.3.2 Caracterização estrutural da 3-cromonilfuleropirrolidina

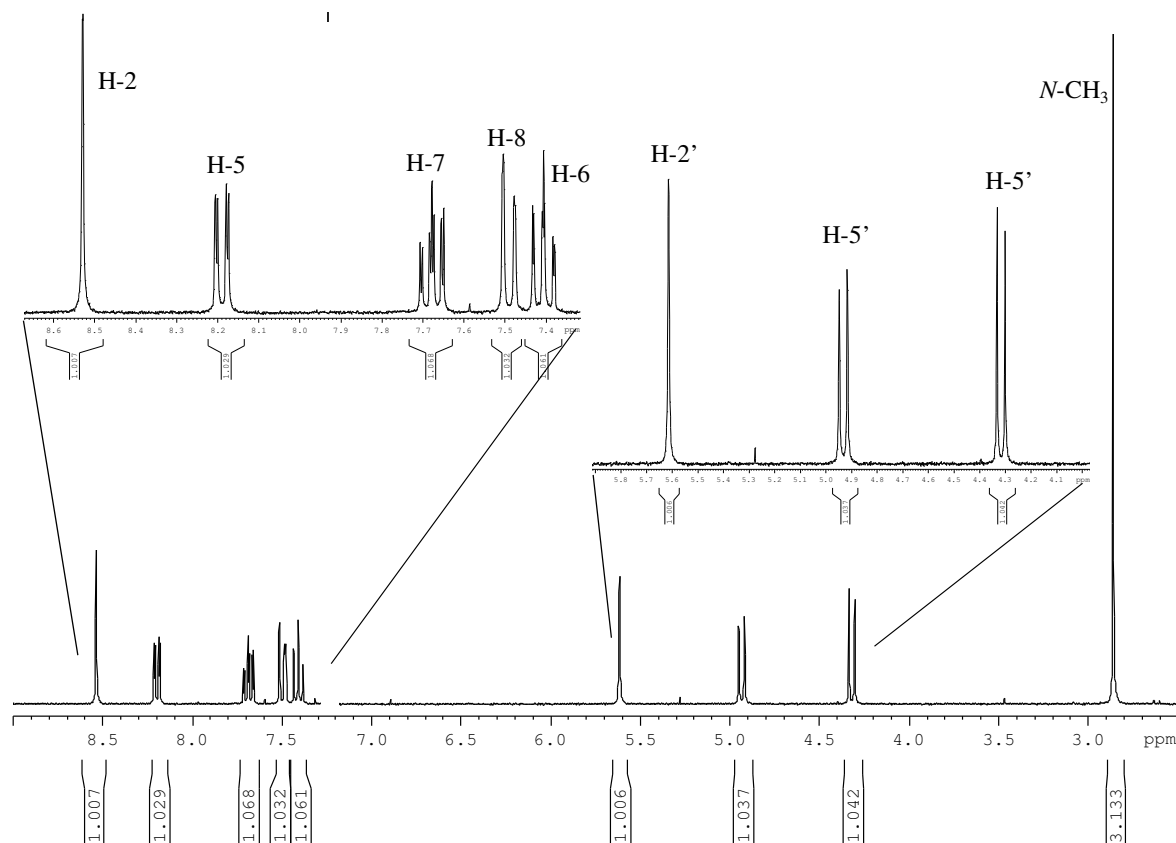


No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **7a** evidenciam-se duas regiões distintas onde surgem os sinais correspondentes à ressonância dos prótons da cromona (zona aromática) a  $\delta$  7,40-8,53 ppm e os sinais relativos à ressonância dos prótons do anel pirrolidina fundido ao fulereno a  $\delta$  2,85-5,61 ppm (Figura 15).

Neste espectro evidenciam-se três singletos característicos da ressonância dos prótons  $N\text{-CH}_3$ , H-2' e H-2, respectivamente, a  $\delta$  2,85, 5,61 e 8,53 ppm. É observável no espectro de HSQC que o sinal de menor valor de frequência se correlaciona com o carbono a  $\delta$  39,7 ppm característico da ressonância do carbono do grupo metilo ligado ao azoto. O sinal correspondente ao próton H-2', no espectro de HMBC, apresenta correlação com o carbono do grupo metilo. O sinal correspondente à ressonância do próton H-2 também apresenta correlação no espectro de HMBC com o sinal a  $\delta$  176,5 ppm característico do grupo carbonilo (C-4). A  $\delta$  4,31 e 4,93 ppm surgem os sinais correspondentes à ressonância dos prótons geminais H-5' sob a forma de dupletos e possuindo uma constante de acoplamento de  $^2J_{\text{H-5'},\text{H-5'}}$  9,5 Hz. Estes dupletos apresentam, no espectro de HSQC, correlação com o mesmo carbono confirmando serem prótons geminais não equiv.

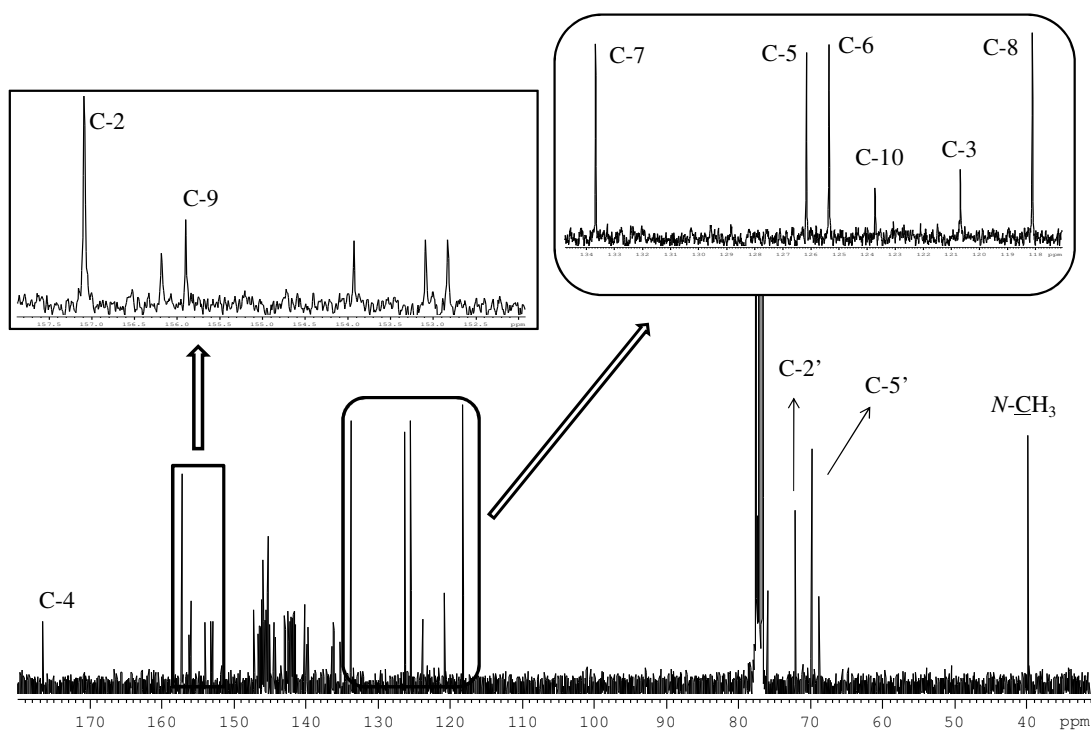
Os restantes sinais do espectro correspondem à ressonância dos prótons da unidade cromona, bastante similares aos da unidade 3-cromonilo no benzoílpírrrol **8b** já apresentada. Da unidade cromona podemos destacar os seguintes sinais correspondentes à ressonância dos prótons:

- H-5 sob a forma de duplo duplete a  $\delta$  8,19 ppm ( $J$  7,9 e 1,6 Hz);
- H-7 sob a forma de duplo duplete de dupletos a  $\delta$  7,68 ppm ( $J$  8,2, 7,3 e 1,6 Hz).



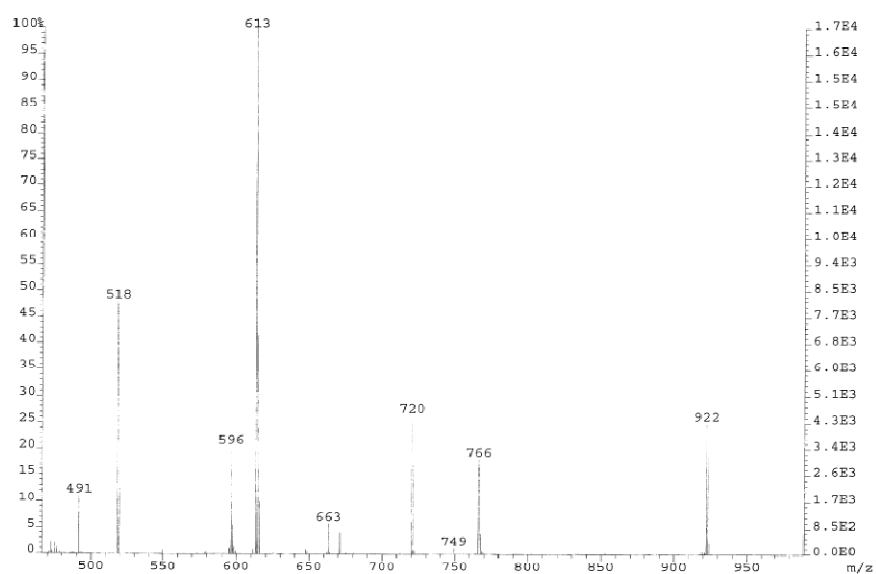
**Figura 15** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da díade **7a** e ampliações.

O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  deste composto é relativamente complexo (Figura 16), como qualquer composto não simétrico derivado do fulereno. Após identificação dos sinais correspondentes à ressonância dos prótons, através da análise do espectro de HSQC, são atribuídos os sinais correspondentes à ressonância dos carbonos protonados. A atribuição inequívoca dos carbonos quaternários, como tem sido norma, é efectuada recorrendo ao espectro de HMBC. Desta forma, por se verificar correlação entre o carbono a  $\delta$  120,7 ppm e os prótons H-2 e H-2', atribui-se este sinal à ressonância do carbono C-3. O carbono C-10 foi identificado pela conectividade verificada entre o carbono a  $\delta$  123,7 ppm e os sinais dos prótons H-6 e H-8. O sinal relativo ao carbono C-9 foi atribuído tendo em consideração a correlação existente entre o sinal a  $\delta$  155,9 ppm e os prótons H-2, H-5, H-7 e H-8.



**Figura 16** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da díade **7a** e ampliações.

O espectro de  $\text{FAB}^+$  do composto **7a** (Figura 17) apresenta um pico a  $m/z$  922 correspondente ao ião  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Confirma-se a presença do ião a  $m/z$  720, característico do fulereno, resultante da retro-cicloadição 1,3-dipolar.



**Figura 17** Espectro de massa de  $\text{FAB}^+$  da díade **7a**.

### 1.3.3 Caracterização estrutural dos derivados piridínicos

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  dos outros produtos de reacção da cromona **5** com o glicinato de metilo [piridina **9** (Figura 18) e azaxantona **10a** (Figura 19)] (ver Esquema 30) apresentam ambos sinais típicos das ressonâncias dos protões pertencentes à unidade 3-cromonilo. No caso do composto **9** ainda se observam sinais característicos da ressonância dos protões pertencentes à unidade 2-hidroxibenzoílo e no caso do composto **10a** ainda se observam sinais característicos da ressonância dos protões pertencentes ao anel A da unidade cromona fundida. A síntese e caracterização do composto **9** já foi referida por outros autores,<sup>38,65,66</sup> mas a identificação exaustiva que foi efectuada e a detecção de algumas incongruências com os valores apresentados por esses autores levou a que se apresentasse a completa caracterização do composto **9**.

O assinalamento dos sinais correspondentes à ressonância dos protões do grupo 2-*hidroxibenzoílo* e da *cromona fundida* são de extrema importância para a comprovação das estruturas **9** ou **10a** apresentadas. A presença destes grupos confirma quer a adição de uma segunda molécula de cromona-3-carbaldeído ao ileto de azometino formado, quer a correspondente abertura do anel 4-piranona, num dos casos. Como a caracterização estrutural destas unidades já foi abordada anteriormente, apenas se assinalarão os sinais característicos mais relevantes (Tabela 9).

**Tabela 9** Desvios químicos ( $\delta$  em ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^1\text{H}$  dos protões pertencentes às unidades cromona nos compostos **9** e **10a**.

protões	<b>9</b> unidade 3-cromonilo	<b>10a</b> unidade 3-cromonilo	protões análogos	<b>10a</b> unidade cromona fundida
H-2'	9,08; s	8,37; s	H-2	-
H-5'	8,32; dd <i>J</i> 8,0 e 1,7 Hz	8,34; dd <i>J</i> 7,7 e 1,7 Hz	H-8	8,35; dd <i>J</i> 8,0 e 1,6 Hz
H-7'	7,75; ddd <i>J</i> 8,0; 7,0 e 1,7 Hz	7,78; ddd <i>J</i> 8,5; 7,3 e 1,7 Hz	H-6	7,77; ddd <i>J</i> 8,5; 7,1 e 1,6 Hz
H-8'	7,56-7,61; m -	7,61; dd <i>J</i> 8,5 e 0,9 Hz	H-5	7,44; d <i>J</i> 8,5 Hz
H-6'	7,49; ddd <i>J</i> 8,0; 7,0 e 1,1 Hz	7,53; ddd <i>J</i> 7,7; 7,3 e 0,9 Hz	H-7	7,45-7,48; m -

Na Tabela 9 apresentam-se os valores de desvio químico referentes à ressonância dos prótons pertencentes à unidade *3-cromonilo* nos compostos **9** e **10a**, e na unidade *cromona fundida* em **10a**. Podem-se destacar, em seus espectros de RMN de  $^1\text{H}$ , os sinais que surgem sob a forma de:

→ singuleto a  $\delta$  9,08 e 8,37 ppm para os prótons H-2', respectivamente para o composto **9** e **10a**;

→ duplo duplete a  $\delta$  8,32-8,35 ppm para os prótons H-5' e próton H-8;

→ duplo duplete de dupletos a  $\delta$  7,75-7,78 ppm para os prótons H-7' e próton H-6.

A diferença mais significativa que se observa através da análise dos valores de desvios químicos na Tabela 9 é o valor atribuído à ressonância do próton H-2' nos compostos **9** e **10a**, surgindo a campos mais baixos no caso de **9**. O próton H-2' no composto **10a** sofrerá um efeito protector do átomo de oxigénio do anel heterocíclico da azaxantona por ressonância através do anel de piridina, o que não se verifica em **9**. Os desvios observados para as ressonâncias dos restantes prótons nas unidades cromona encontram-se dentro do esperado e não apresentam variações significativas.

Os desvios químicos correspondentes à ressonância dos prótons mais relevantes pertencentes à unidade *2-hidroxibenzoílo* em **9** surgem sob a forma de:

→ singuleto a  $\delta$  11,82 ppm característico da ressonância do próton 2''-OH, estabelecendo ligação de hidrogénio com o oxigénio do grupo carbonilo;

→ duplo duplete a  $\delta$  7,12 ppm característico da ressonância do próton H-3'' ( $J$  8,8 e 1,1 Hz).

Analisando os sinais correspondentes à ressonância dos prótons, no espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , no anel *piridina* existente no composto **9** verifica-se a presença de dois dupletos a elevados valores de frequência  $\delta$  8,88 e 8,27 ppm correspondentes à ressonância dos prótons H-3 e H-5, respectivamente. A constante de acoplamento destes prótons H-3 e H-5 é de  $^4J$  1,5 Hz, característico de prótons aromáticos a acoplarem a longa distância.

O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **10a** é similar ao do composto **9**, exceptuando a ausência dos sinais correspondentes à ressonância do próton do grupo hidroxilo e do próton H-3, existentes no composto **9**. Efectuando uma análise mais detalhada do espectro deste composto **10a** evidenciam-se os sinais correspondentes à

ressonância dos prótons H-1 e H-2' que surgem como dois singuletos a  $\delta$  9,04 e 8,37 ppm, respectivamente. Na Tabela 10 apresentam-se os valores dos desvios químicos dos prótons pertencentes às duas unidades piridina nas estruturas **9** e **10a**.

**Tabela 10** Desvios químicos ( $\delta$  em ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^1\text{H}$  do anel piridínico nos compostos **9** e **10a**.

prótons	dímero <b>9</b>	prótons análogos <b>10a</b>	dímero <b>10a</b>
H-5	8,27	H-1	9,04
H-3	8,88	-	-
H-2'	9,08	H-2'	8,37

A atribuição inequívoca destes prótons, no composto **10a**, teve por base o espectro de HMBC e procedeu-se do seguinte modo:

→ o carbono a  $\delta$  175,8 ppm correlaciona-se com o singuleto  $\delta$  9,04 ppm e com o duplo duplete mais desprotegido a  $\delta$  8,35 ppm;

→ o carbono a  $\delta$  174,6 ppm apresenta correlação com o singuleto a  $\delta$  8,37 ppm e com o duplo duplete a  $\delta$  8,34 ppm;

→ por sua vez o singuleto a  $\delta$  9,04 ppm apresenta correlação com o carbono a  $\delta$  152,1 ppm (característico da ressonância de carbono com ligação éter, mas mais protegido que o C-10a e C-9', que normalmente se encontram a  $\delta$  ~156 ppm), desta forma atribui-se a este sinal a ressonância de H-1 e consequentemente atribui-se a  $\delta$  8,35 ppm a ressonância de H-8. Por outro lado o singuleto a  $\delta$  8,37 ppm foi atribuído a H-2' e o duplo duplete a  $\delta$  8,34 ppm ao próton H-5'.

Outro sinal sob a forma de singuleto surge a  $\delta$  4,02 ppm, e corresponde à ressonância dos prótons metílicos no grupo 2-metoxicarbonilo. Os restantes prótons, pertencentes às unidades cromona e cromona fundida, surgem na gama de valores de desvio químico esperada a  $\delta$  8,36-7,44 ppm. A atribuição destes sinais foi possível recorrendo à análise dos seus espectros de HMBC e HSQC (Tabela 9).

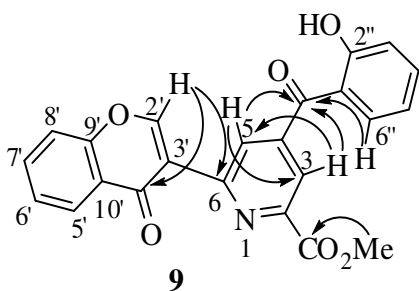
No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **9** evidenciam-se os valores de frequência de ressonância mais elevados correspondentes aos sinais relativos à ressonância dos três grupos carbonílicos, que surgem a:

→  $\delta$  164,9 ppm para a ressonância do carbono carbonilo no substituinte 2-metoxicarbonilo (em HMBC:  $\text{CO}_2\text{CH}_3 \rightarrow \text{CO}_2\text{CH}_3$ );

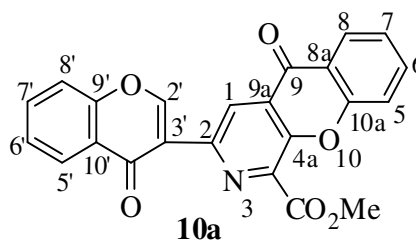
→  $\delta$  175,9 ppm para a ressonância do carbono C-4' na unidade cromona (em HMBC: C-4'  $\rightarrow$  H-2');

→  $\delta$  199,0 ppm para a ressonância do carbono carbonilo do grupo 4-benzoílo (em HMBC: C=O  $\rightarrow$  H-3; H-5 e H-6').

Os sinais relativos à ressonância dos carbonos quaternários no núcleo piridina, para o composto **9**, surgem a  $\delta$  152,0, 148,1 e 146,3 ppm para os carbonos C-6, C-4 e C-2, respectivamente. A atribuição dos últimos dois carbonos (C-4 e C-2) foi empírica e assumindo que o carbono C-4 possuiria uma maior deslocalização de electrões pelo facto de o grupo benzoílo estar directamente ligado a ele. A atribuição do carbono C-6 teve em consideração a conectividade existente entre o sinal deste carbono e o sinal do protão H-2'. As conectividades verificadas no espectro de HMBC para esta unidade estão representadas na Figura 18. Pelo espectro de HSQC atribuíram-se os sinais correspondentes à ressonância dos carbonos C-5 e C-3 que surgem a  $\delta$  122,6 e 125,9 ppm, respectivamente.



**Figura 18** Conectividades observadas no espectro de HMBC do composto **9**.



**Figura 19** Estrutura e numeração do composto **10a**.

Como já foi referido anteriormente a caracterização estrutural por RMN de  $^{13}\text{C}$  das unidades benzoílo e cromonilo, de seguida apenas se elucidam os sinais característicos mais relevantes (Tabela 11).

**Tabela 11** Desvios químicos ( $\delta$  em ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^{13}\text{C}$  para as unidades cromona dos compostos **9** e **10a**.

carbonos	<b>9</b> unidade cromona	<b>10a</b> unidade cromona	carbonos análogos	<b>10a</b> unidade cromona fundida
C-4'	175,9	174,6	C-9	175,8
C-2'	158,4	156,3	C-4a	152,1
C-9'	156,0	156,3	C-10a	155,6
C-7'	134,1	134,2	C-6	136,2
C-5'	126,3	126,3	C-8	126,8
C-6'	125,9	125,8	C-7	125,4
C-10'	124,6	124,4	C-8a	121,9
C-3'	121,1	122,5	C-9a	126,9
C-8'	118,3	118,3	C-5	118,8

Analisando os desvios químicos dos carbonos das unidades cromona/cromanona nos dois compostos, verifica-se que o sinal correspondente à ressonância do carbono carbonílico C-4' surge a  $\delta$  174,6-175,9 ppm, e os valores dos desvios químicos referentes à ressonância dos carbonos C-2', C-3' e C-5', na unidade 3-cromonilo, em ambos os compostos, surgem a cerca de  $\delta$  156,3-158,4, 121,1-122,5 e 126,3 ppm respectivamente. Os valores dos desvios químicos referentes à ressonância dos carbonos análogos aos referidos anteriormente, mas na unidade cromona fundida em **10a** sendo os carbonos C-4a, C-9a e C-8, surgem a  $\delta$  152,1 ppm, 126,9 ppm e 126,8 ppm, respectivamente. De referir apenas que o carbono C-4a se encontra mais protegido que o seu análogo C-2', e que o carbono C-9a se encontra mais desprotegido que o seu análogo C-3'.

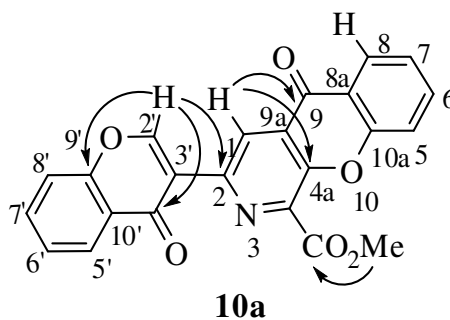
Relativamente ao espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **10a** constata-se a presença de doze carbonos quaternários. Logo é essencial recorrer ao espectro de HMBC para atribuição inequívoca destes sinais. Por vezes, essa análise torna-se difícil devido a sobreposições de sinais e das respectivas correlações. Na Tabela 12 estão representados os desvios químicos para os carbonos pertencentes à unidade piridina nos compostos **9** e **10a**, uma vez que se pretende efectuar uma análise dos mesmos.



**Tabela 12** Desvios químicos ( $\delta$  em ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^{13}\text{C}$  do anel piridínico dos compostos **9** e **10a**.

carbonos	piridina 9	carbonos análogos	piridina 10a	variação de desvio
C-2	146,3	C-4	145,2	1,1
C-3	125,9	C-4a	152,1	26,2
C-4	148,1	C-9a	126,9	21,2
C-5	122,6	C-1	122,2	0,4
C-6	152,0	C-2	142,0	10

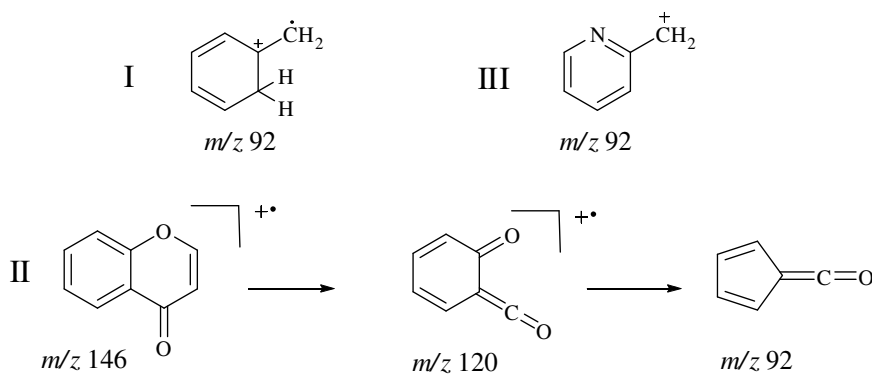
Uma vez identificados os carbonos carbonílicos a  $\delta$  175,8 e 174,6 ppm para C-9 e C-4' e, o carbono C-4a a 152,1 ppm, falta a atribuição dos restantes carbonos quaternários da molécula. O protão H-2' acopla com os sinais no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a  $\delta$  122,5, 145,2, 156,29 ppm aos quais foi atribuída a ressonância dos carbonos C-3', C-2 e C-9' (H-5'  $\rightarrow$  C-9'), respectivamente. A  $\delta$  164,6 ppm identifica-se o carbono carbonilo do grupo 4-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> por se correlacionar em HMBC com os protões do grupo metoxilo. A  $\delta$  155,6 ppm identificou-se o carbono C-10a que se correlaciona com H-8 e o carbono a  $\delta$  124,4 ppm atribuiu-se a C-10' por apresentar conectividade com H-6'. A 121,2 ppm surge o sinal de carbono  $^{13}\text{C}$  ao qual se atribuiu a ressonância de C-8a por acoplar com H-7. Por último, ao carbono quaternário remanescente atribuímos a ressonância de C-9a a 126,9 ppm. Algumas conectividades verificadas no espectro de HMBC para este composto estão representadas na Figura 20.

**Figura 20** Representação das conectividades observadas pela análise do espectro de HMBC do composto **10a**.

No espectro de massa de impacto electrónico da benzoílpíridina **9** o pico base corresponde ao ião molecular com  $m/z$  401. Outros fragmentos de relevo correspondem aos picos que surgem a  $m/z$  372 (M-CHO<sup>•</sup>),  $m/z$  258 (M-143 Da, que pode corresponder à

perda da unidade cromona, com rearranjos),  $m/z$  121 (catião hidroxibenzoílo) e  $m/z$  65 ( $C_5H_5^+$ ), que correspondem a clivagens já referidas anteriormente.

Efectuando-se a análise do espectro massa de impacto electrónico da piridina **10a** observa-se que o pico base do espectro não corresponde ao ião molecular [ $m/z$  399 (37%)], mas sim ao ião resultante da perda do grupo 2-metoxicarbonilo (M-58 Da), surgindo esse pico a  $m/z$  341. Outro pico que merece realce pela intensidade relativa apresentada (28%) é o que surge a  $m/z$  92. Este ião pode resultar de várias vias de fragmentação, entre elas pode-se destacar a fragmentações de compostos aromáticos (originando o ião I), resultar da fragmentação da unidade cromona (II), ou da unidade piridina (originando ião III). Estes exemplos apresentam-se no Esquema 34.



**Esquema 34** Representação de vários iões que possuem  $m/z$  92.

### 1.3.4 Caracterização estrutural das díades cromonilpirrolidina derivadas da *N*-fenilmaleimida

No espectro de RMN de  $^1H$  dos cicloaductos **7b** e **7c** observa-se um singuleto a  $\delta$  2,3 ppm que corresponde à ressonância dos prótons do grupo metilo (ver Tabela 13). No espectro do diastereómero **7b**, as ressonâncias dos dois prótons não equiv. H-6 aparecem a  $\delta$  2,71 e 3,70 ppm, respectivamente, como duplo duplete e como duplete. Para o isómero **7c** estes sinais aparecem a  $\delta$  2,97 e 3,51 ppm, ambos como duplos dupletos. No composto **7b** a ressonância do próton H-4 aparece a  $\delta$  3,98 ppm como duplete largo com  $J$  8,4 Hz, o

que é consistente com a relação *cis* com H-3a. Para o mesmo composto, os protões H-3a e H-6a aparecem como duplos dupletos ( $J_{\text{H-3a,H-4}}$  8,4 Hz,  $J_{\text{H-3a,H-6a}}$  7,9 Hz,  $J_{\text{H-6a,H-6}}$  7,4 Hz,) a  $\delta$  3,87 e 3,43 ppm, respectivamente. Através da análise destes dados é possível concluir que no composto **7b** os protões H-4, H-3a e H-6a são todos co-planares (possuem configuração relativa *cis*). Estes dados foram corroborados com a análise de espectros de NOESY. Para o isómero **7c** os sinais correspondentes aos protões H-4, H-3a e H-6a aparecem sob a forma de multipletos, não possibilitando a determinação das constantes de acoplamento.

**Tabela 13** Desvios químicos ( $\delta$  em ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^1\text{H}$  dos cicloaductos **7b** e **7c**.

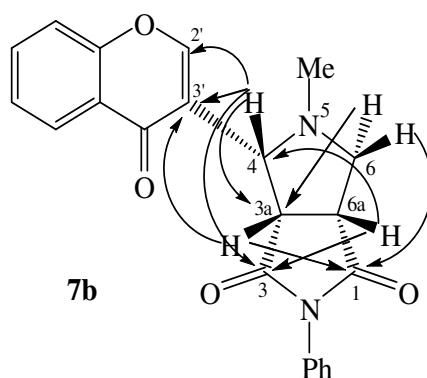
protões	cicloaducto <b>7b</b>	cicloaducto <b>7c</b>
H-5'	8,25; dd $J$ 8,0 e 1,7 Hz	8,23; dd $J$ 8,0 e 1,6 Hz
H-2'	7,79; d 0,8 Hz	7,93; s
H-7'	7,65; ddd $J$ 8,6; 7,0 e 1,7 Hz	7,71; ddd $J$ 8,5; 7,0 e 1,6 Hz
H-6',8'	7,34-7,44; m -	7,33-7,51; m -
H-3'',4'',5''	7,34-7,44; m -	7,33-7,51; m -
H-2'',6''	7,18-7,21; m -	7,33-7,51; m -
H-4	3,98; d largo $J$ 8,4 Hz	3,82-3,88; m -
H-3a	3,87; dd $J$ 8,4 e 7,9 Hz	3,82-3,88; m -
H-6	3,70; d $J$ 9,8 Hz	3,82-3,88; m -
H-6a	3,43; dd $J$ 7,9 e 7,4 Hz	3,51; dd $J$ 9,7 e 7,6 Hz
H-6	2,71; dd $J$ 9,8 e 7,4 Hz	2,97; dd $J$ 9,7 e 4,1 Hz
$\text{CH}_3$	2,33; s	2,25; s

A ressonância dos protões e carbonos na unidade cromona, nos compostos **7b**, foi identificada através da análise de seus espectros bidimensionais, como sejam COSY, HSQC e HMBC, e também por comparação com trabalhos anteriormente realizados pelo nosso grupo de investigação.<sup>69</sup> A ressonância de H-2' em **7c** aparece a  $\delta$  7,93 ppm como singuleto enquanto em **7b** este aparece a 7,79 ppm como duplete, devido a um

acoplamento a longa distância com H-4 ( $J_{\text{H-2'},\text{H-4}}$  0,8 Hz). Em ambos os isômeros a ressonância de H-5' surge como duplo duplete a cerca de  $\delta$  8,2 ppm ( $J_{\text{H-5'},\text{H-6'}}$  8,0 Hz e  $J_{\text{H-5'},\text{H-7'}}$  1,6-1,7 Hz) e o sinal correspondente à ressonância do próton H-7' aparece a cerca de  $\delta$  7,7 ppm sob a forma de duplo duplete de dupletos (para ambos os isômeros). Os intervalos de desvio químico correspondente à ressonância dos prótons do grupo fenilo situam-se a  $\delta$  7,18-7,44 ppm e  $\delta$  7,33-7,51 ppm para os compostos **7b** e **7c**, respectivamente.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos compostos **7b** e **7c**, a ressonância de grupo metilo situa-se a  $\delta$  38-40 ppm (Tabela 14). Os sinais correspondentes à ressonância dos carbonos  $\alpha$ -pirrólicos C-4 e C-6 aparecem, respectivamente, a cerca de  $\delta$  64-66 e 58-59 ppm, enquanto os sinais correspondentes à ressonância dos carbonos C-3a e C-6a aparecem a cerca de  $\delta$  48-50 e 44-45 ppm, respectivamente. Os sinais correspondentes à ressonância dos três carbonos carbonílicos, C-1, C-3 e C-4', aparecem a cerca de  $\delta$  175-178 ppm.

As conectividades encontradas no espectro de HMBC dos compostos **7b** permitiram o assinalamento das ressonâncias dos carbonos quaternários. As principais conectividades observadas por análise do espectro de HMBC da díade **7b** apresentam-se na Figura 21.



**Figura 21** Principais conectividades observadas no espectro de HMBC do composto **7b**.

**Tabela 14** Desvios químicos ( $\delta$  em ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos compostos **7b** e **7c**.

carbonos	cicloaducto <b>7b</b>	carbonos análogos	cicloaducto <b>7c</b>
C-1	178,0	C-1	177,9
C-4'	177,4	C-3	177,4
C-3	174,8	C-4'	177,2
C-9'	156,4	C-9'	156,2
C-2'	153,2	C-2'	155,3
C-7'	133,7	C-7'	134,0
C-1''	131,8	C-1''	131,9
C-3'',5''	129,1	C-3'',5''	129,1
C-4''	128,5	C-4''	128,6
C-2'',6''	126,3	C-2'',6''	126,5
C-5'	125,8	C-5'	126,0
C-6'	125,2	C-6'	125,6
C-10'	123,5	C-10'	124,3
C-3'	120,4	C-3'	120,7
C-8'	118,2	C-8'	118,1
C-4	63,9	C-4	66,0
C-6	58,9	C-6	57,8
C-3a	48,2	C-3a	50,5
C-6a	43,7	C-6a	45,4
$\underline{\text{C}}\text{H}_3$	40,2	$\underline{\text{C}}\text{H}_3$	38,1

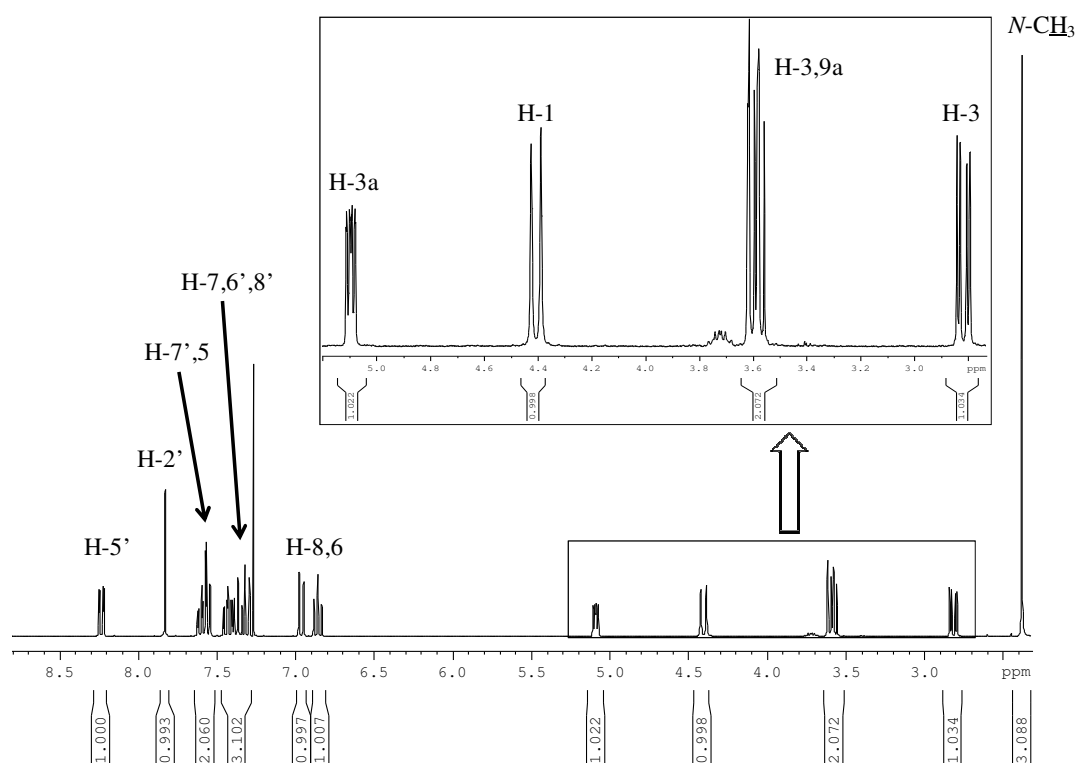
Pela análise dos espectros de massa de impacto electrónico dos isómeros **7b,c** pode-se constatar que ambos apresentam o pico correspondente ao ião molecular com baixa intensidade relativa (15%) a  $m/z$  374. Ambos os espectros apresentam o mesmo pico base correspondente ao ião  $[\text{M}-15]^+$ , isto é, resultante da clivagem do radical metilo substituído no azoto do anel pirrolidina. Assim sendo o pico base de ambos os espectros situa-se a  $m/z$  359.

Outros fragmentos que são comuns nos dois espectros, mas possuem intensidades relativas diferentes, surgem a  $m/z$  212, 84 e 77. O ião a  $m/z$  212 pode resultar da clivagem do grupo fenilo na maleimida, em que se forma o ião possuindo a cromona e a pirrolidina sem o grupo metilo. Outra rota, e talvez a mais provável, é a clivagem da unidade cromona, seguida de oxidação. Os fragmentos de  $m/z$  inferior como  $m/z$  92, 91, 84, 77 e 65 são fragmentações já conhecidas neste tipo de compostos, ou seja, originam iões-fragmentos aromáticos mais simples.

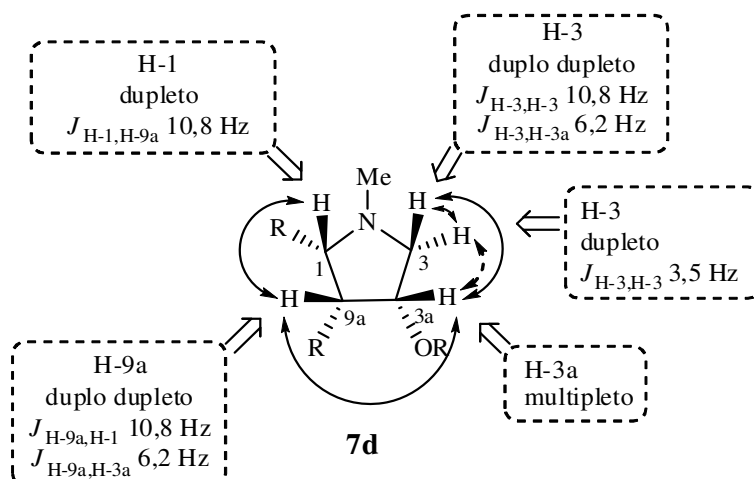
### 1.3.5 Caracterização estrutural das díades cromonilpirrolidina derivadas da cromona-3-carbaldeído

#### 1.3.5.1 Díade cromona-pirrolidina 7d

O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **7d** (Figura 22) apresenta na zona alifática os sinais correspondentes à ressonância dos prótons H-1 (duplete a  $\delta$  4,42 ppm), H-3 (duplete a  $\delta$  3,61 ppm), H-3 (duplo duplete a  $\delta$  2,83 ppm), H-3a (multiplete a  $\delta$  5,09-5,11 ppm) e H-9a (duplo duplete a  $\delta$  3,60 ppm). Estes resultados estão apresentados na Tabela 15. Através da análise das constantes de acoplamento de cada próton (Figura 23) e através da análise do espectro de NOESY, deduziu-se a configuração *cis* para os prótons H-1, H-9a e H-3a. Esta configuração também pode ser observada na Figura 24. De destacar que a ressonância do próton H-3a surge a maiores valores de frequência comparativamente aos outros prótons alifáticos, uma vez que este se encontra ligado a um átomo de carbono que se encontra directamente ligado a um átomo de oxigénio. A análise dos espectros de COSY e de HMBC também foram importantes para a atribuição das ressonâncias destes prótons.



**Figura 22** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **7d** e expansão da zona alifática.

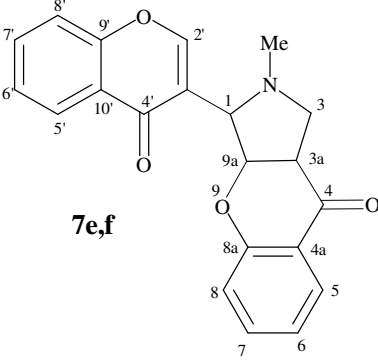


**Figura 23** Representação dos acoplamentos e respectivas constantes de acoplamento (indicando também a multiplicidade dos sinais) para os protões na unidade pirrolidina do composto **7d**.

Os restantes sinais dos protões pertencentes às unidades cromona e cromanona fundida surgem na gama de valores esperados, os quais se encontram também descritos na Tabela 15. O espectro de HMBC também contribuiu para se proceder a uma sequência de assinalamentos, tendo por referência os grupos carbonilo das duas unidades. Sendo que os protões H-1, H-2', H-5' acoplavam a longa distância com o carbono do grupo carbonilo menos desprotegido, a  $\delta$  177,0 ppm. O carbono mais desprotegido foi atribuído a C-9 (na unidade cromanona fundida).

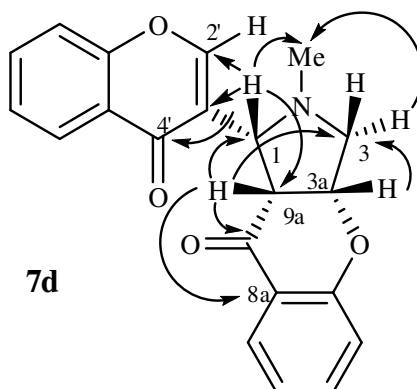
**Tabela 15** Desvios químicos ( $\delta$  em ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^1\text{H}$  para os cicloaductos **7d**, **7e** e **7f**.

protões	cicloaducto <b>7d</b>	cicloaducto <b>7e</b>	cicloaducto <b>7f</b>	estruturas regioisoméricas
H-1	4,42; d $J$ 10,8 Hz	4,13; dd $J$ 6,6 e 1,0 Hz	4,19; t $J$ 1,2 Hz	
H-3	2,83; dd $J$ 10,8 e 3,5 Hz	2,83; dd $J$ 9,7 e 7,7 Hz	3,00; dd $J$ 11,8 e 8,1 Hz	
H-3	3,61; d $J$ 10,8 Hz	3,63; dd $J$ 9,7 e 4,1 Hz	3,49; dd $J$ 8,1 e 7,5 Hz	
H-3a	5,09-5,11; m	3,32-3,38; m	3,13-3,21; m	
H-5	7,56; dd $J$ 8,0 e 1,7 Hz	7,83; dd $J$ 7,7 e 1,8 Hz	7,86; dd $J$ 8,0 e 1,8 Hz	
H-6	6,86; ddd $J$ 8,0; 7,0 e 1,0 Hz	6,92; ddd $J$ 7,7; 7,6 e 0,9 Hz	7,02; ddd $J$ 8,0; 7,0 e 1,1 Hz	
H-7	7,43; ddd $J$ 8,4; 7,0 e 1,7 Hz	7,24; ddd $J$ 8,1; 7,6 e 1,8 Hz	7,48-7,54; m	

protões	cicloaducto 7d	cicloaducto 7e	cicloaducto 7f	estruturas regioisoméricas
H-8	6,97; dd <i>J</i> 8,4 e 1,0 Hz	6,49; dd <i>J</i> 8,1 e 0,9 Hz	7,09; dd <i>J</i> 8,4 e 1,1 Hz	
H-9a	3,60; dd <i>J</i> 10,8 e 6,2 Hz	5,38; t <i>J</i> 6,6 Hz	4,91; dd <i>J</i> 4,2 e 1,2 Hz	
H-2'	7,83; s	7,72; d <i>J</i> 1,0 Hz	8,17; d <i>J</i> 1,2 Hz	
H-5'	8,24; dd <i>J</i> 8,0 e 1,7 Hz	8,28; dd <i>J</i> 7,8 e 1,3 Hz	8,24; dd <i>J</i> 8,0 e 1,6 Hz	
H-6'	7,37; ddd <i>J</i> 8,0; 7,1 e 1,0 Hz	7,41-7,47; m -	7,42; ddd <i>J</i> 8,0; 7,0 e 1,1 Hz	
H-7'	7,60; ddd <i>J</i> 8,5; 7,1 e 1,7 Hz	7,68; ddd <i>J</i> 8,0; 7,6 e 1,7 Hz	7,69; ddd <i>J</i> 8,5; 7,0 e 1,6 Hz	
H-8'	7,31; d <i>J</i> 8,5 Hz	7,41-7,47; m -	7,48-7,54; m -	
CH <sub>3</sub>	2,39; s	2,32; s	2,52; s	

O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do cicloaducto **7d** apresenta, entre outros, sinais correspondentes à ressonância de sete carbonos  $sp^3$ , entre eles dois carbonos carbonílicos, já referidos ( $\delta$  177,0 e 190,0 ppm). Os restantes carbonos foram identificados considerando a análise dos espectros de HSQC e HMBC, apresentando-se essas atribuições na Tabela 16. Não se refere a atribuição dos carbonos nas unidades cromona e cromanona, uma vez que já foi amplamente discutido anteriormente.

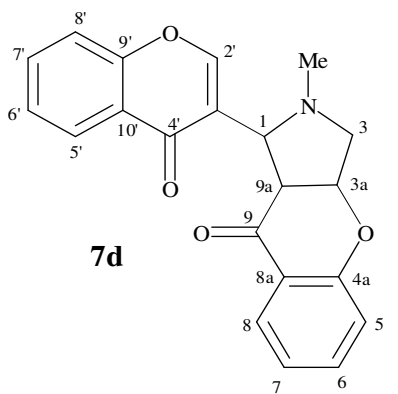
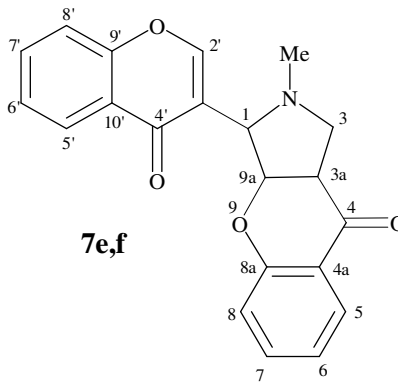
Apenas de referir que a regioquímica do composto foi confirmada pela análise do espectro de HMBC, o qual mostra as conectividades entre a ressonância do próton H-1 com os carbonos C-2', C-3', C-4' e C-9a e entre o próton H-9a com os carbonos C-9, C-8a e C-1, os quais são apenas compatíveis com a estrutura proposta na Figura 24.



**Figura 24** Principais conectividades observadas no espectro de HMBC do composto **7d**.



**Tabela 16** Desvios químicos ( $\delta$  em ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^{13}\text{C}$  para os cicloaductos **7d**, **7e** e **7f**.

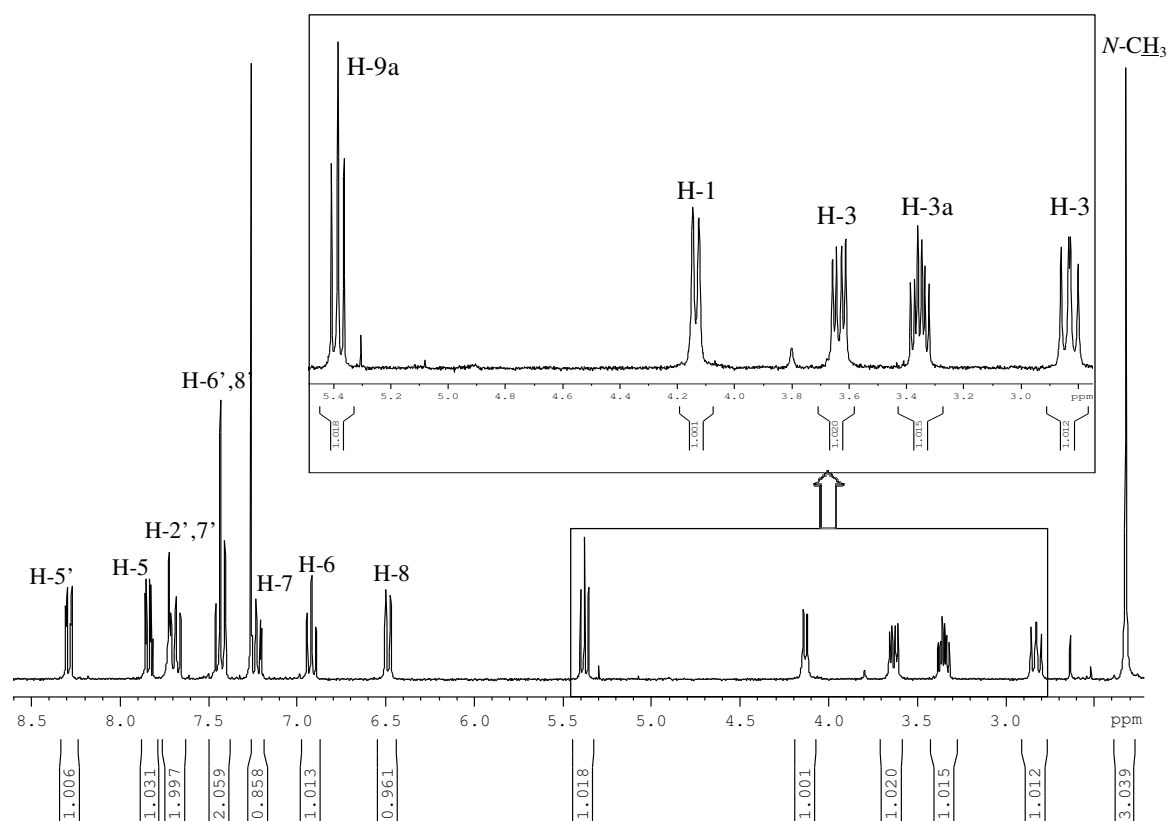
carbonos	cicloaducto 7d	cicloaducto 7e	cicloaducto 7f	estruturas regioisoméricas
C-1	62,4	66,5	69,5	
C-3	62,2	57,8	55,9	
C-3a	79,4	47,3	48,8	
C-4	-	192,3	191,3	
C-4a	160,7	120,0	119,9	
C-5	126,7	126,6	126,7	
C-6	121,4	121,2	121,7	
C-7	136,2	136,1	136,5	
C-8	117,9	117,7	118,5	
C-8a	120,7	160,7	159,9	
C-9	190,0	-	-	
C-9a	52,4	79,4	85,8	
C-2'	155,1	155,3	154,8	
C-3'	121,5	119,4	122,3	
C-4'	177,0	177,6	177,6	
C-5'	126,2	125,7	125,7	
C-6'	125,0	125,1	125,3	
C-7'	133,4	133,6	133,8	
C-8'	117,9	118,1	118,2	
C-9'	156,1	156,2	156,5	
C-1'	123,5	123,5	123,8	
$\underline{\text{CH}}_3$	40,6	41,4	41,2	

O espectro de massa de impacto electrónico do composto **7d** revela que o ião molecular possui uma certa instabilidade, uma vez que a sua intensidade relativa é 32%, para o respectivo pico que surge a  $m/z$  347. A perda do radical metilo da unidade pirrolidina, permite a obtenção de outro ião-fragmento do tipo  $[\text{M}-15]^+$  que surge a  $m/z$  332, com intensidade relativa de 24%. A via de framentação possível para a formação do ião a  $m/z$  226 envolve a perda da unidade cromona fundida, isto é, origina a unidade cromona ligada à pirrolidina metilada  $[\text{M}-121]^+$ . O ião-fragmento  $m/z$  212 pode resultar deste último fragmento por perda do radical metilo e subsequente oxidação do anel pirrolidina (oxidação parcial). Outro pico que surge a  $m/z$  121 corresponde a um ião-fragmento correspondente à clivagem da unidade cromona fundida, resultante de uma

retro-cicloadição 1,3-dipolar. O pico que surge a  $m/z$  81 resulta da clivagem da ligação cromona-pirrolidina metilada.

### 1.3.5.2 Díades cromona-pirrolidina **7e** e **7f**

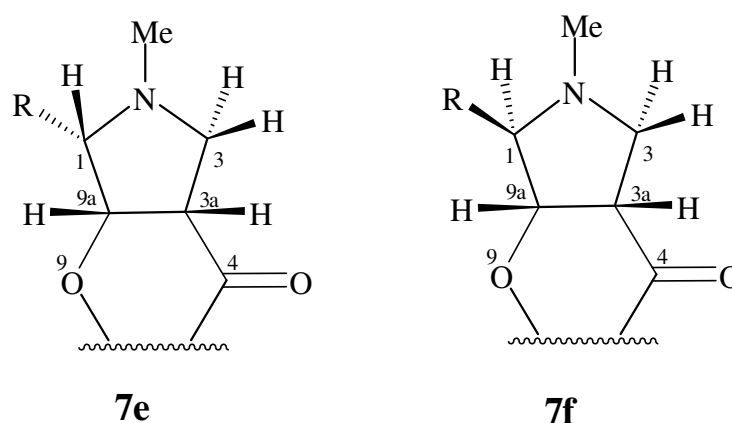
A zona aromática dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  dos compostos **7e** e **7f** apresenta-se similar à do composto **7d**, evidenciando-se apenas algumas alterações nos desvios de alguns prótons, mas nada relevante. Na zona alifática é que surge uma alteração bastante importante que suporta o conceito dos primeiros serem regioisómeros do último, e que consiste no deslocamento da ressonância do sinal H-9a nos isómeros **7e** e **7f**, para valores de desvio mais elevados (Figura 25).



**Figura 25** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **7e** e expansão da zona alifática.

Tomando como partida a análise efectuada para o composto **7d** observa-se que o sinal do próton H-3a (próton mais desprotegido), surge agora como próton H-9a nas

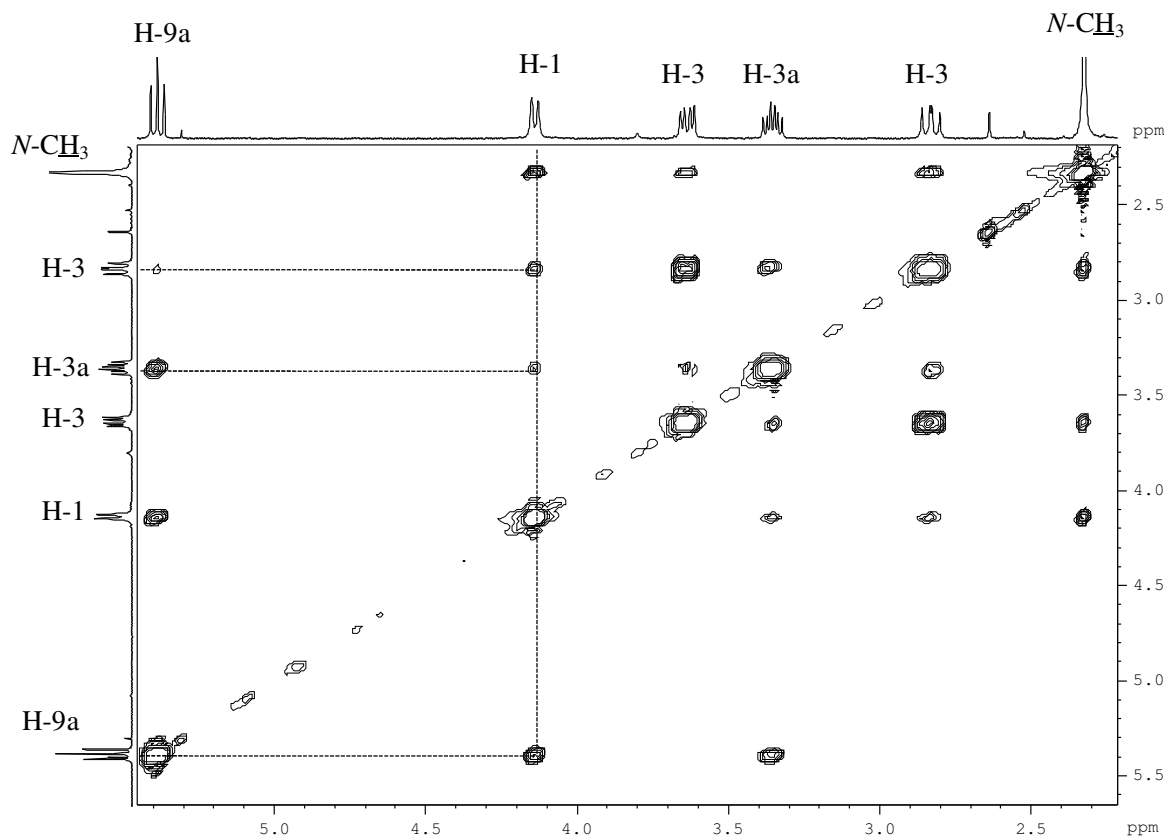
estruturas **7e-f**. Para os dois diastereómeros a analisar os sinais correspondentes à ressonância dos prótons H-9a surgem para **7e** como tripleto a  $\delta$  5,38 ppm e para **7f** como duplo duplete a  $\delta$  4,91 ppm. Desta forma o sinal característico do próton H-3a surge nestes compostos, a ressonâncias mais baixas, ambos como multipletos centrados a  $\delta$  3,35 e  $\delta$  3,17 ppm para **7e** e para **7f**, respectivamente. Como se observa na Figura 26, para o composto **7e**, o surgimento da ressonância do próton H-9a como tripleto possuindo uma constante  $J$  6,6 Hz, sugere o acoplamento vicinal com H-1 e H-3a em conformação *cis*.



**Figura 26** Estruturas químicas dos compostos **7e** e **7f**, evidenciando a sua estereoquímica.

O próton H-1 surge a desvios entre  $\delta$  4,1-4,2 ppm sob a forma de duplo duplete ( $J$  6,6 e 1,0 Hz) e tripleto ( $J$  1,2 Hz) para **7e** e **7f**, respectivamente. Através destes valores das constantes também se pode deduzir que este próton assume ambientes químicos e electrónicos diferentes em cada molécula, sendo assim dois diastereómeros em que H-1 é o próton que se encontra ligado ao carbono quiral. Estes dados são corroborados com o espectro de NOESY uma vez que se observa a correlação de H-1 com H-3, H-3a e 9a, no composto **7e** (Figura 27). Por outro lado no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **7f** a ressonância do próton H-9a surge como duplo duplete com as constantes vicinais  $J$  4,2 e 1,2 Hz que indicam a relação *cis* com o próton H-3a e *trans* com H-1, dados estes que se encontram corroborados com a análise do espectro de NOESY, uma vez que H-1 apenas apresenta correlação de intensidade forte com H-3, e de fraca intensidade com H-9a. O facto destes valores de ressonância se apresentarem mais elevados para H-9a, confirmam a

regioquímica já estabelecida, encontram-se este próton ligado a um carbono que está directamente ligado a um átomo de oxigénio.



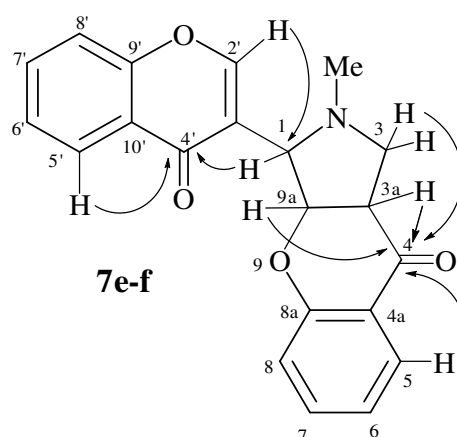
**Figura 27** Expansão do espectro de NOESY do composto **7e**.

De entre os dois prótons não equiv. H-3, nos compostos **7e** e **7f**, o que possui maior valor de frequência de ressonância é o que se encontra em posição *trans* relativamente a H-3a. Este próton H-3 possui as constantes de acoplamento vicinais de  $J$  4,1 e 7,5 ppm, respectivamente. O desvio químico deste próton H-3 encontra-se entre  $\delta$  3,5-3,6 ppm. O próton H-3 em posição *cis* relativamente ao próton H-3a situa-se a menores valores de frequência de ressonância a  $\delta$  2,8-3,0 ppm. Suas constantes vicinais são de  $J$  7,7 e 8,1 Hz para o composto **7e** e **7f**, respectivamente. No composto **7e** a constante geminal é  $J$  9,7 Hz e no composto **7f** é  $J$  8,1 Hz.

O próton H-3a surge, nos dois compostos, como multipletto resultado do acoplamento com os prótons H-9a e H-3.

Os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos cicloaductos **7e** e **7f** também se assemelham ao do cicloaducto **7d**, distinguindo-se apenas os sinais correspondentes às ressonâncias dos carbonos C-3a e C-9a. Ou seja para os compostos **7e** e **7f** a ressonância de C-3a surge a  $\delta$  47-49 ppm, enquanto que a ressonância de C-9a surge a  $\delta$  79-86 ppm, contrastando com os valores apresentados por estes carbonos em **7d**, que se apresentam opostos. O que já seria se esperar pois a unidade cromanona encontra-se adicionada à unidade pirrolidina de forma inversa (outra regioquímica).

Analizando os espectros dos diastereómeros **7e** e **7f** verifica-se que possuem sinais característicos similares. Facilmente se identificam os carbonos carbonílicos C-4' por apresentarem correlação em HMBC com H-1, H-2' e H-5', e C-4 por apresentar correlação com os protões H-3, H-3a, H-5 e H-9a (ver Figura 28). As restantes atribuições foram efectuadas de forma análoga às já efectuadas para os compostos já apresentados anteriormente. Os espectros de HSQC também foram imprescindíveis, uma vez que atribuído a ressonância a um carbono, se identificava, directamente o protão correspondente e vice-versa.



**Figura 28** Principais conectividades observadas nos espectros de HMBC dos compostos **7e** e **7f**.

Os espectros de massa de *electrospray* obtidos para os compostos **7e** e **7f** evidenciam ambos a presença do ião  $[\text{M}+\text{H}]^+$  a  $m/z$  348 e o composto **7e** apresenta ainda, em seu espectro de massa, os picos a  $m/z$  370, 386 e 717 correspondentes aos iões  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ,  $[\text{M}+\text{K}]^+$  e  $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ , respectivamente.



## 1.4 Conclusões

Nesta parte do trabalho efectuou-se um estudo que incidiu sobre a reactividade do ileto de azometino derivado da cromona-3-carbaldeído e a *N*-metilglicina perante cinco dipolarófilos diferentes. A reacção de cicloadição 1,3-dipolar entre um ileto de azometino contendo uma unidade cromona e o [60]fulereno originou, em rendimento razoável, um novo derivado 3-cromonilfuleropirrolidina. A reacção 1,3-dipolar entre o ileto gerado e a *N*-fenilmaleimida originou para além de dois cicloaductos esperados (cerca de  $\eta = 30\%$  para cada diastereómero) um outro produto [(2-hidroxibenzoíl)pirrol] resultante da reacção de 1,5-electrociclização com concomitante abertura do anel 4-piranona (cerca de  $\eta = 30\%$ ). A obtenção destes compostos evidencia que existe competição entre estas duas reacções pericíclicas e que a reacção de cicloadição 1,3-dipolar não foi estereosselectiva. Com os dipolarófilos 1,4-naftoquinona, fumarato de dimetilo e acetilenodicarboxilato de dimetilo verificou-se que o produto predominante das reacções foi o resultante da reacção de 1,5-electrociclização, sendo obtido em alguns casos em bons rendimentos. Assim deduz-se que no caso destes dipolarófilos a reacção 1,3-dipolar, se ocorre é em pequena extensão, não se tendo isolado os respectivos cicloaductos.

A reactividade deste dipolo perante a reacção de 1,5-electrociclização é confirmada pela reacção em que o ileto é gerado na ausência de dipolarófilo, originando o (2-hidroxibenzoíl)pirrol em bons rendimentos (80%).

Verificou-se ainda que a própria cromona pode reagir como dipolarófilo, obtendo-se três cicloaductos resultantes da reacção 1,3-dipolar entre o ileto e a cromona, verificando-se uma diminuição no rendimento do produto de electrociclização. A alteração das condições experimentais, por aumento da disponibilidade da cromona, permite o aumento do rendimento do cicloaducto mais abundante de 16% para 50%. Destas reacções fica bem evidente a competição entre as duas reacções pericíclicas referidas.

Através desta metodologia promoveu-se a formação de vários iletos de azometino gerados a partir da cromona-3-carbaldeído e de vários  $\alpha$ -aminoácidos (glicina, L-prolina, L-fenilalanina e *N*-benzilglicina), que por electrociclização originaram os respectivos (2-hidroxibenzoíl)pirróis. Em alguns casos, a alteração do aminoácido leva à formação de um ileto com menos reactividade para a reacção de electrociclização, observando-se vários valores de rendimento para os vários aminoácidos utilizados. No caso da glicina para além do benzoílpirrol também se observou a formação de um cicloaducto resultante da reacção

1,3-dipolar com a cromona-3-carbaldeído. Este facto pode dever-se à estabilização do ileto por formação de uma ponte de hidrogénio existente no azoto e o grupo carbonilo da cromona, não favorecendo a configuração necessário para a electrociclização 1,5-dipolar. Conclui-se que estes iletos conjugados não estabilizados em  $\text{CH}_2$  e substituídos no azoto favorecem a reacção de 1,5-electrociclização. Dependendo da configuração dos iletos também a electrociclização pode ocorrer com maior ou menor extensão.

No caso do glicinato de metilo, observou-se a formação de um benzoílpírrrol, de um derivado piridínico e ainda de um intermediário do tipo azaxantona, que origina o composto anterior. Foram estudadas várias condições que promovem alterações nos rendimentos dos produtos. Uma alteração que permitiu aumentar o rendimento do benzoílpírrrol derivado deste aminoácido foi a substituição do solvente da reacção de tolueno para 1,4-dioxano.



# **Capítulo 2.**

**Síntese de**

**(*E*)-poli-hidroxi-2-estirilcromonas**

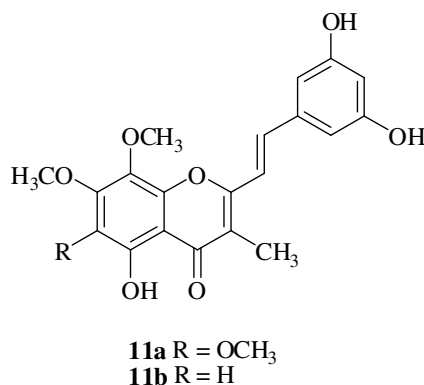


## 2.1 Introdução

### 2.1.1 Ocorrência natural e actividade biológica de (*E*)-2-estirilcromonas

As cromonas são compostos heterocíclicos que se encontram amplamente distribuídos no reino vegetal. A maior parte das cromonas encontradas na natureza são do tipo 2-fenilcromona, também denominadas por flavonas, embora também exista um número considerável de 3-fenilcromonas, as quais são designadas por isoflavonas. As flavonas e as isoflavonas pertencem à família dos flavonóides, um dos grupos de compostos naturais mais numeroso. Muitas e variadas funções têm sido demonstradas e/ou propostas para os flavonóides nas plantas. Estas funções incluem a protecção das plantas contra radiações ultravioleta, contra insectos, vírus e bactérias, também a atracção de polinizadores, a acção como antioxidantes, o controlo de hormonas de plantas, a inibição de enzimas, a acção como agentes aleloquímicos, etc.<sup>70a</sup> Das funções mais importantes que os flavonóides podem desempenhar nas plantas destaca-se a protecção que desempenham contra danos causados por microrganismos e na actuação como enfastiantes de insectos e de animais herbívoros. A descoberta de que muitos destes compostos eram responsáveis pela actividade medicinal de algumas plantas levou a um crescente interesse tanto no isolamento como na síntese deste tipo de compostos.<sup>71</sup> Têm sido encontrados diversos tipos de actividade por parte de alguns compostos do tipo flavonóide, tais como a antimicrobiana, citotóxica, anti-inflamatória, antiviral, anticancerígena, anti-hemorragica e ainda de inibição de algumas enzimas (ex. *aldose reductase*).

Um grupo mais restrito de cromonas são as (*E*)-2-estirilcromonas. Estes compostos, análogos às flavonas, constituem uma classe de cromonas pouco abundante na Natureza conhecendo-se somente dois compostos naturais: a hormotamniona (**11a**) (Figura 29, isolada em 1986) e a 6-desmetoxi-hormotamniona (**11b**) (Figura 29, isolada em 1991), as quais foram isoladas de extractos da alga *Chrysophaeum taylori* existente na costa nordeste de Porto Rico.<sup>72,73</sup>



**Figura 29** Representação das duas (*E*)-2-estirilcromonas naturais conhecidas.

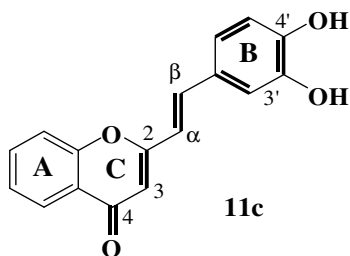
Estudos de actividade biológica revelaram que a hormotamniona **11a** apresenta actividade citotóxica contra algumas células cancerosas humanas, nomeadamente contra células leucémicas P388,<sup>72</sup> sendo esse um dos motivos pelos quais as (*E*)-2-estirilcromonas têm sido alvo de intensas pesquisas científicas, devido essencialmente à sua possível utilização na indústria farmacêutica.<sup>74</sup>

A actividade antialérgica e anticancerígena de algumas (*E*)-2-estirilcromonas obtidas por síntese também já foi comprovada.<sup>75</sup> Possuem ainda a capacidade de inibir a actividade de algumas enzimas, como a *ATPase mitocondrial*, *oxidoredutases* e *cinases*.<sup>76</sup> Estudos mais recentes revelaram que certos derivados sintéticos possuem a capacidade de inibir a replicação dos vírus HRV 1B e HRV 14, dois tipos de rinovírus humano.<sup>77</sup> Um derivado sintético de (*E*)-2-estirilcromona metoxilado na posição C-4' age como agente antimitótico estabilizador de microtubulos,<sup>78</sup> tendo outros estudos revelado que derivados de 2-estirilcromonas podem agir como agentes imagiológicos.<sup>79</sup>

Alguns trabalhos publicados pelo nosso grupo de investigação referem a actividade antirradicalar de alguns derivados de (*E*)-2-estirilcromonas poli-hidroxiladas, nomeadamente através da avaliação da inibição da enzima *xantina oxidase*.<sup>80</sup> Este tipo de compostos demonstraram ainda possuir actividade protectora contra a hepatotoxicidade exercida pelo hidroperóxido de *terc*-butilo em hepatócitos de ratos,<sup>81</sup> bem como capacidade de inibição do sistema oxidativo Cu<sup>2+</sup> em lipoproteínas de baixa densidade do soro humano.<sup>82</sup>

Desde os fins dos anos 90 que é reconhecido o interesse das (*E*)-2-estirilcromonas hidroxiladas como potenciais agentes antioxidantes, actividade esta que foi atribuída à

presença do grupo *orto*-di-hidroxiestirilo. A conjugação deste grupo com o grupo carbonilo através de ligação dupla C2=C3 permite uma forte estabilização dos radicais fenóxilo formados (ver Figura 30).

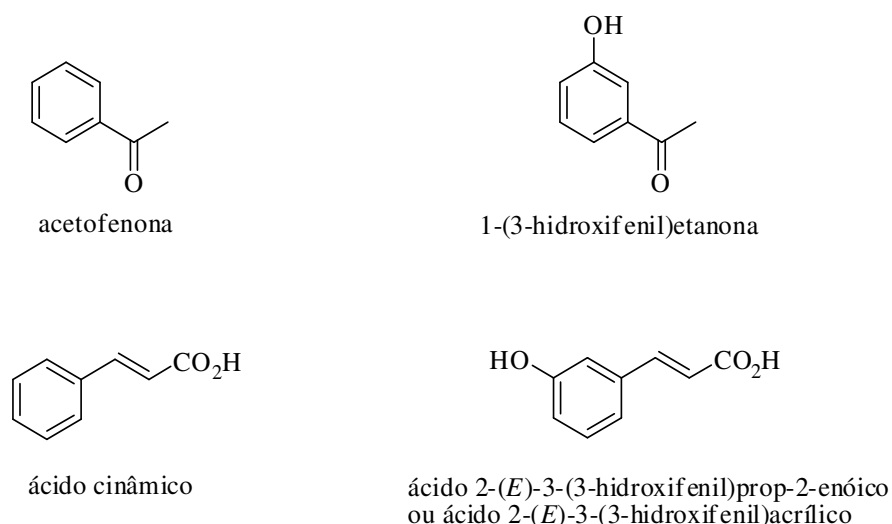


**Figura 30** Representação da estrutura química da (*E*)-*o*-di-hidroxi-2-estirilcromona **11c**.

## 2.1.2 Nomenclatura

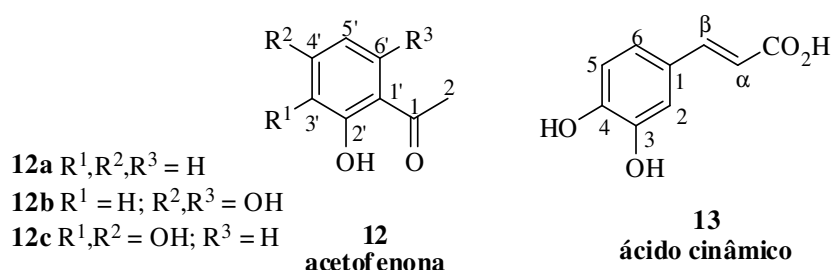
### 2.1.2.1 Nomenclatura de compostos precursores e intermediários na síntese de (*E*)-2-estirilcromonas

A obtenção das (*E*)-2-estirilcromonas pretendidas segue uma rota sintética que envolve vários passos, e que se inicia pela reacção de 2'-hidroxiacetofenonas **12** com ácidos cinâmicos **13** (Figura 32). De acordo com as recomendações de 1993 da IUPAC, os nomes acetofenona e ácido cinâmico não podem ser usados para construção do nome dos seus derivados. A introdução de substituintes na acetofenona ou no ácido cinâmico leva a que esses derivados passem a ser designados como 1-(aril)etanonas e ácidos 3-(aril)prop-2-enóicos, respectivamente. Para exemplificar esta abordagem na Figura 31 apresentam-se alguns exemplos.



**Figura 31** Representação da acetofenona/ácido cinâmico e de derivados, apresentando-se a respectiva nomenclatura.

No entanto, nos artigos mais recentes envolvendo estudos com este tipo de compostos continua-se a utilizar o sistema de numeração indicado respectivamente nas estruturas **12** e **13**.<sup>83,84a</sup>

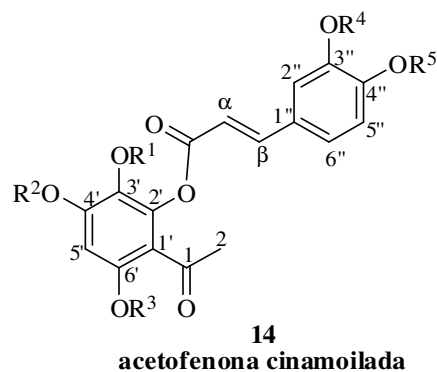


**Figura 32** Representação de 2'-di-hidroxiacetofenonas **12** e do ácido 3,4-di-hidroxicinâmico (**13**).

As acetofenonas cinamoiladas **14**, resultantes da cinamoilação de uma 2'-hidroxiacetofenona, são compostos intermediários na referida síntese e o sistema de numeração adoptado é o recomendado pela IUPAC (Figura 33).<sup>83</sup>

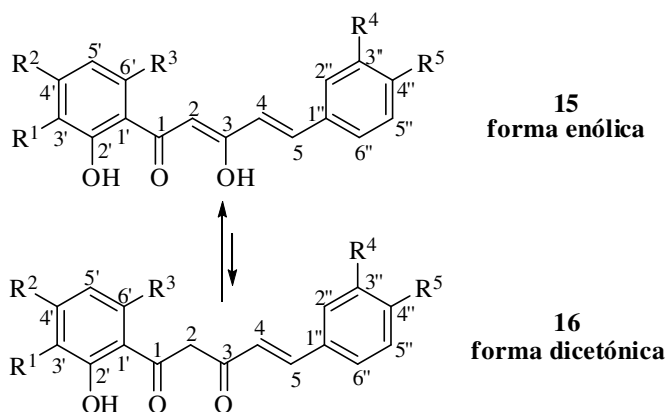
No entanto, por uma questão de simplicidade, introduziu-se em alguns casos uma alteração no sistema de numeração desta estrutura com vista a facilitar a comparação da

caracterização estrutural dos diversos derivados por RMN e EM. Assim, ao carbono ao qual está ligado o grupo cinamoílo atribui-se-lhe a posição C-2', independentemente do tipo de substituição presente no anel da acetofenona.



**Figura 33** Representação geral de 2'-cinamófloxiacetofenonas **14** presentes no trabalho.

As 1,5-diaril-3-hidroxipenta-2,4-dien-1-onas **15** / 1,5-diarilpent-4-eno-1,3-dionas **16** são intermediários na síntese de (*E*)-2-estirilcromonas resultando da transposição do grupo cinamoílo da posição 2' para a posição 2 da acetofenona. São considerados como compostos de cadeia alifática insaturada envolvidos num equilíbrio ceto-enólico **16/15** (Esquema 35).<sup>85a</sup>

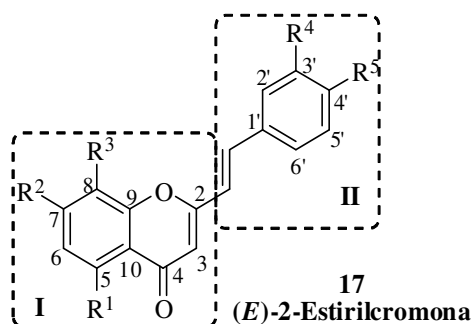


**Esquema 35** Representação do equilíbrio ceto-enólico das estruturas **16/15**.

### 2.1.2.2 Nomenclatura das (*E*)-2-estirilcromonas

As (*E*)-2-estirilcromonas, cuja síntese e caracterização estrutural está descrita ao longo deste trabalho, possuem esqueleto estrutural do tipo representado na Figura 34.

A designação de (*E*)-2-estirilcromonas resulta de serem cromonas [parte **I** da estrutura **17**] e de terem no carbono C-2 um grupo estirilo [parte **II** da estrutura **17**]. O sistema de numeração usado é o indicado na Figura 34.<sup>84a,85</sup>



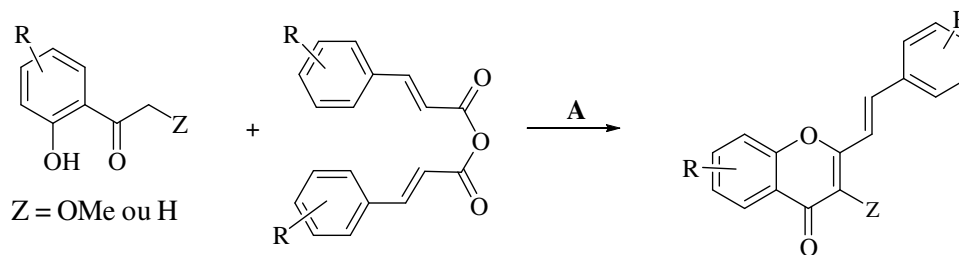
**Figura 34** Representação geral de uma (*E*)-2-estirilcromona possuindo substituintes nas posições 3', 4', 5, 7 e 8.

### 2.1.3 Métodos de síntese de (*E*)-2-estirilcromonas

O elevado interesse nas aplicações potenciais de (*E*)-2-estirilcromonas levou ao aparecimento de várias rotas de síntese para estes compostos, com o objectivo de sintetizá-los de forma simples e eficiente. Os métodos de síntese destes compostos podem classificar-se do seguinte modo:<sup>74,75,84b,85b</sup>

- **Condensação de Allan-Robinson**, partindo de uma 2'-hidroxiacetofenona hidroxilada ou metoxilada e um anidrido de ácido carboxílico em presença do correspondente cinamato de sódio ou potássio, a 180°C (Esquema 36).

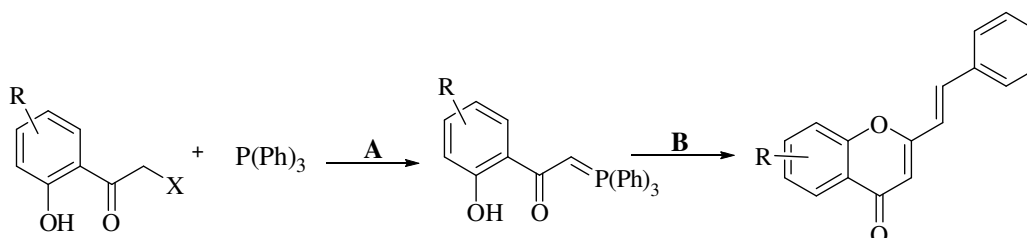




A:  $\text{ArCH=CHCO}_2\text{Na}$ , temp. de fusão, 3-8 h.

**Esquema 36**

- **Reacção de Wittig** intramolecular de [1-(2-cinamoíloxibenzoíl)alquilideno]-trifenilfosforanos (Esquema 37).



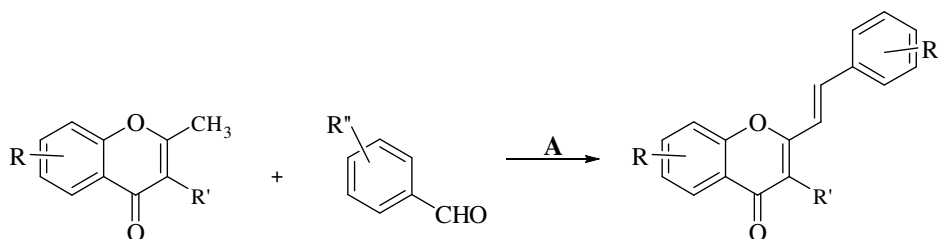
$X = \text{Cl ou Br}$

A: Tolueno, refluxo.

B: 1.  $\text{PhCH=CHCOCl}$ , piridina.  
2.  $\text{NaOH}$  ou  $\text{NaOMe/MeOH}$ .

**Esquema 37**

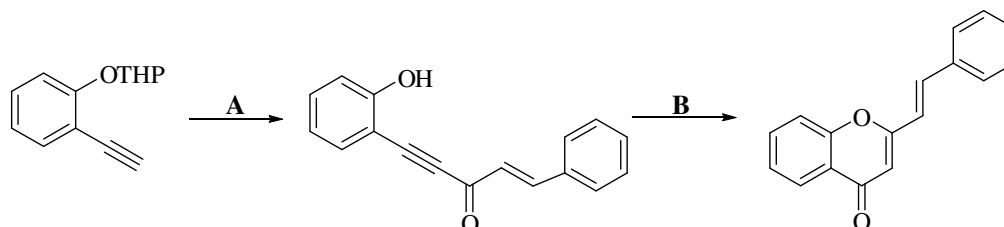
- **Condensação aldólica de 2-metilcromonas com benzaldeídos**, em meio alcalino (Esquema 38).



A:  $\text{NaOEt/EtOH}$ , temp. amb., 24 h ou  
piperidina/MeOH ou  $\text{NaOMe/MeOH}$

**Esquema 38**

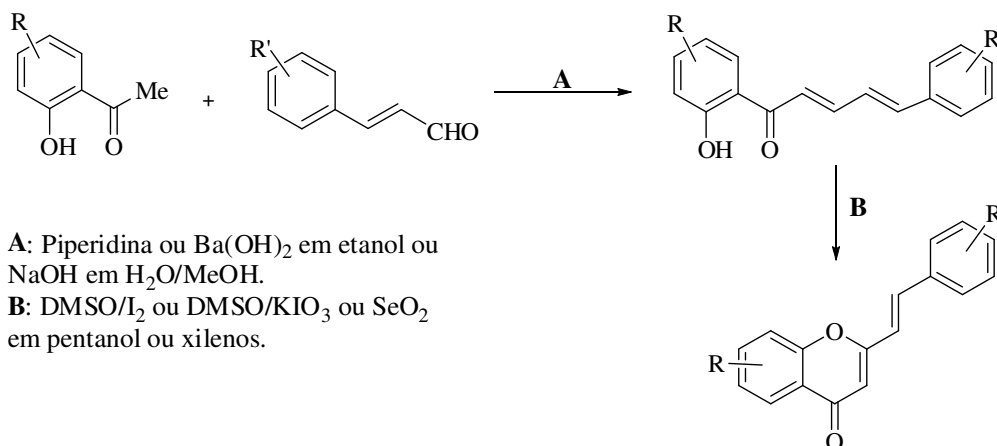
- **Ciclização de cetonas acetilénicas**, catalisada por meio ácido (Esquema 39).



**A:** 1. *n*-BuLi, THF; 2. PhCH=CHCHO; 3. MnO<sub>2</sub>; 4. *p*-toluenossulfonato de piridínio/EtOH.  
**B:** 1. HBr (aq.), dioxano.

Esquema 39

- **Condensação aldólica de 2'-hidroxiacetofenonas com cinamaldeídos** em meio alcalino originando 2'-hidroxicinamilidenoacetofenonas, seguido de ciclização oxidativa destas (Esquema 40).



**A:** Piperidina ou Ba(OH)<sub>2</sub> em etanol ou NaOH em H<sub>2</sub>O/MeOH.

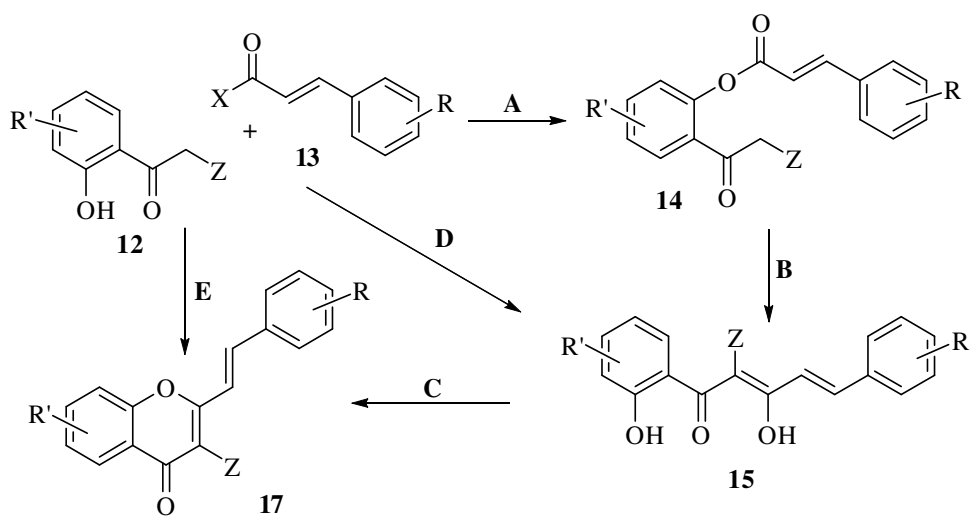
**B:** DMSO/I<sub>2</sub> ou DMSO/KIO<sub>3</sub> ou SeO<sub>2</sub> em pentanol ou xilenos.

Esquema 40

- **Rearranjo de Baker-Venkataraman**, partindo de uma 2'-hidroxiacetofenona e um ácido cinâmico ou seu derivado.

O rearranjo de Baker-Venkataraman é o método mais usual na síntese de (*E*)-2-estirilcromonas<sup>86</sup> e para o qual existem numerosas modificações.<sup>87</sup> Estas têm como objectivo proporcionar as melhores condições de reacção visto este ser um método que envolve vários passos e que pode ser aplicado a uma grande variedade de compostos.

O método consiste no tratamento de uma 2'-hidroxiacetofenona com ácido cinâmico ou com um seu derivado, originando a 2'-cinamoiloxiacetofenona correspondente. Esta, por sua vez, sofre uma transposição do grupo cinamoil em meio básico, dando origem a 2-cinamoil-2'-hidroxiacetofenonas **15**. Por fim, efectua-se a ciclização para obtenção de (*E*)-2-estirilcromonas **17** (Esquema 41). A ciclização pode ocorrer utilizando vários métodos, sendo os mais comuns aqueles que usam meio ácido forte, misturas de ácido acético e ácido clorídrico ou ácido acético e ácido sulfúrico, e também com ácido *p*-toluenossulfónico ou I<sub>2</sub> em DMSO.



**A:** Z=H, X=OH; POCl<sub>3</sub>, piridina.

**B:** KOH, piridina, temp. amb. ou NaH, DMSO, temp. amb.

**C:** 2% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> em AcOH, refluxo, 1h ou 2% HCl em AcOH, refluxo, 1 h ou DMSO/I<sub>2</sub> ou DMSO/ác. *p*-toluenossulfónico, 90-100 °C.

**D:** Z = H, X = -O<sub>2</sub>CCH=CHAr, (*n*-Bu)<sub>4</sub>N<sup>+</sup>HSO<sub>4</sub><sup>-</sup>, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (aq.), 70-80 °C.

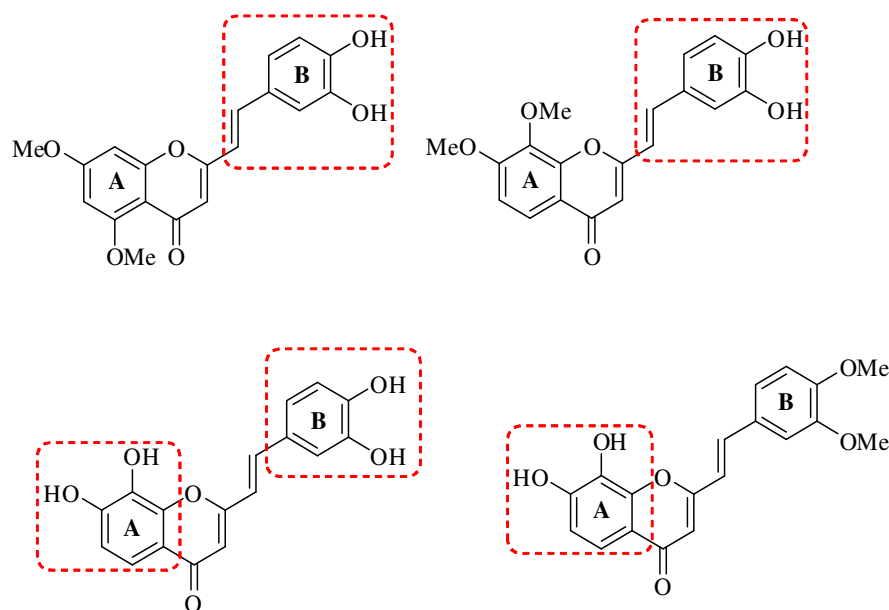
**E:** Z = CH<sub>3</sub> ou Ph, X = Cl, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, acetona, refluxo, 12 h.

**Esquema 41**



## 2.2 Síntese dos reagentes de partida para a preparação de (*E*)-poli-hidroxi-2-estirilcromonas

Com o objectivo de sintetizar duas séries de (*E*)-2-estirilcromonas possuindo uma unidade *o*-di-hidroxifenilo quer no anel A, quer no anel B, optou-se por proteger as moléculas estruturais básicas hidroxiladas (acetofenonas e ácidos cinâmicos) alternadamente com grupos benzilo ou metilo. O intuito deste procedimento foi promover a protecção dos hidroxilos numa fase inicial, para síntese dos reagentes de partida e compostos semi-finais. No fim procedeu-se à clivagem destes mesmos grupos para obtenção dos compostos *o*-di-hidroxilados (condição necessária para a reacção posterior). Na Figura 35 apresentam-se as (*E*)-2-estirilcromonas que se pretendem sintetizar nesta parte do trabalho.



**Figura 35** Representação das (*E*)-*o*-di-hidroxi-2-estirilcromonas a sintetizar.

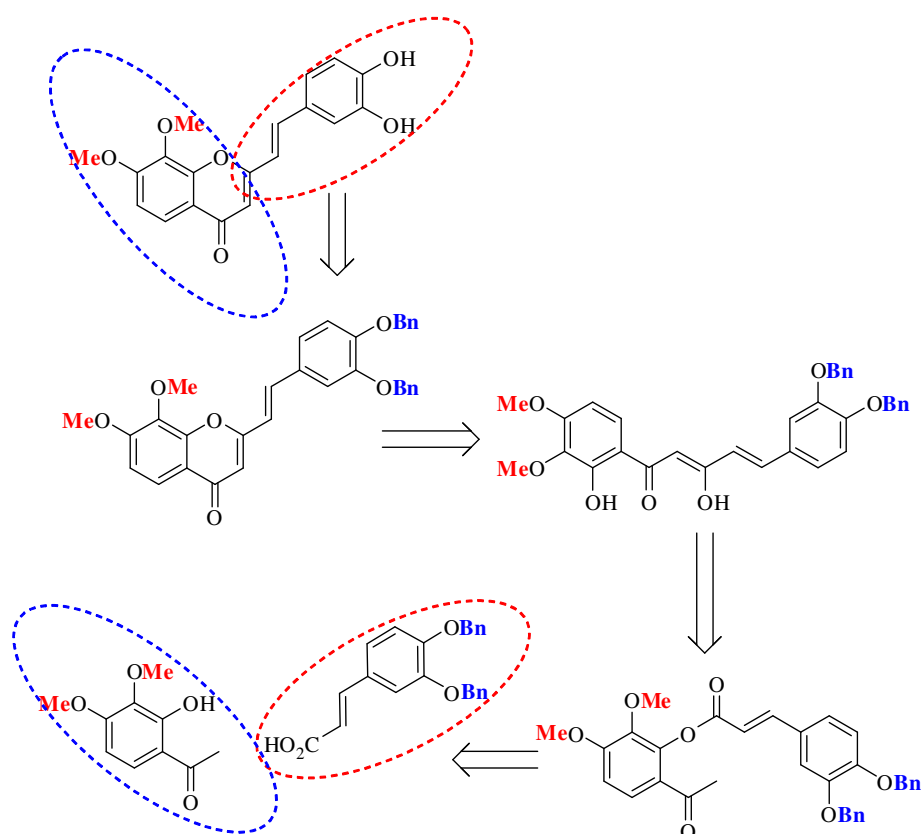
### 2.2.1 Protecção de grupos hidroxilo nos reagentes de partida

Num tipo de rota sintética como a que se apresenta neste trabalho é fundamental que os compostos preparados sejam estáveis nas condições reaccionais usadas, minimizando o aparecimento de produtos secundários e obtendo bons rendimentos nas

transformações efectuadas. Neste caso efectuou-se a protecção dos grupos hidroxilo fenólicos sob a forma de éteres benzílicos ou éteres metílicos.

A escolha do tipo de grupo protector contempla vários parâmetros químicos, nomeadamente a sua estabilidade química, a resistência às condições reaccionais a que ficará sujeito e finalmente deve ser de fácil remoção. Neste caso específico, como se pretende que compostos intermediários possuam pelo menos uma “unidade *orto*-di-hidroxifenilo” recorreu-se à protecção dos grupos hidroxilo nos reagentes de partida com grupos protectores diferentes de forma a originarem (*E*)-2-estirilcromonas com este padrão de substituição específico no anel A e/ou no anel B. Através de uma clivagem selectiva dos grupos benzilo, em condições reaccionais bem definidas, obtêm-se os intermediários *o*-di-hidroxilados pretendidos.

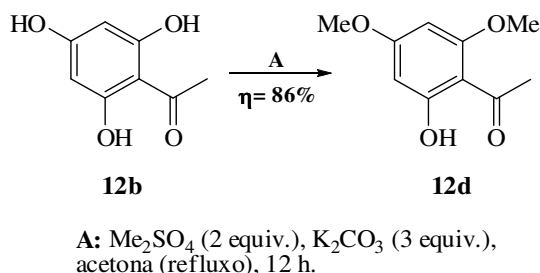
No Esquema 42 é representada a retrosíntese de um derivado hidroxilado de uma (*E*)-2-estirilcromona, evidenciando-se a protecção diferenciada dos grupos hidroxilo desde o início da síntese.



Esquema 42

### 2.2.2 Síntese da 2'-hidroxi-4',6'-dimetoxiacetofenona

A metilação da 2',4',6'-tri-hidroxiacetofenona (**12b**) foi efectuada por tratamento da referida acetofenona com sulfato de dimetilo (2 *equiv. molares*) e carbonato de potássio (3 *equiv. molares*), em refluxo de acetona durante 12 h (Esquema 43). Este método permite a obtenção da acetofenona dimetoxilada **12d** em bom rendimento ( $\eta = 86\%$ ).



**Esquema 43**

Pode-se considerar a reacção regiosselectiva, havendo a metilação selectiva dos grupos hidroxilo nas posições C-4' e C-6' da acetofenona, uma vez que o grupo hidroxilo em C-2' estabelece uma ligação em ponte de hidrogénio, o que não facilita a sua metilação.

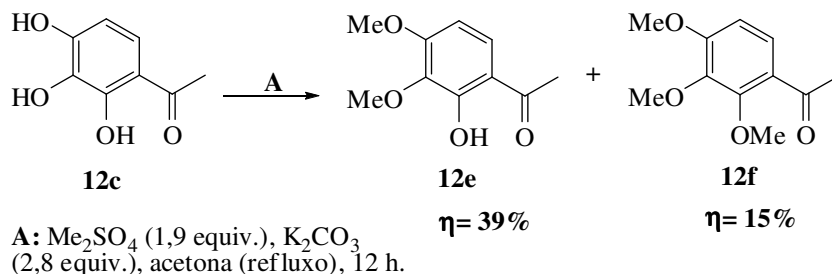
### 2.2.3 Síntese da 2'-hidroxi-3',4'-dimetoxiacetofenona

#### 2.2.3.1 Dimetilação de 2',3',4'-tri-hidroxiacetofenona

Numa fase inicial pretendia-se sintetizar a 2'-hidroxi-3',4'-dimetoxiacetofenona (**12e**) segundo o procedimento utilizado para dimetilar a 2',4',6'-tri-hidroxiacetofenona (**12b**). Aplicando as condições reaccionais indicadas no ponto anterior à acetofenona **12c** verificou-se que esta apresentava reduzida selectividade para o pretendido processo de dimetilação, surgindo também o produto resultante da trimetilação, a acetofenona **12f**.

Os compostos foram purificados por cromatografia em coluna de sílica, com misturas de éter petróleo/acetato de etilo (9:1). Uma vez que possuíam R<sub>f</sub> muito similares as manchas por vezes sobrepunham-se e era difícil a sua purificação. O rendimento obtido na formação da acetofenona **12e** foi de aproximadamente 39%, utilizando 1,9 *equiv. molares* de Me<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e 2,8 *equiv. molares* de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Obteve-se também a

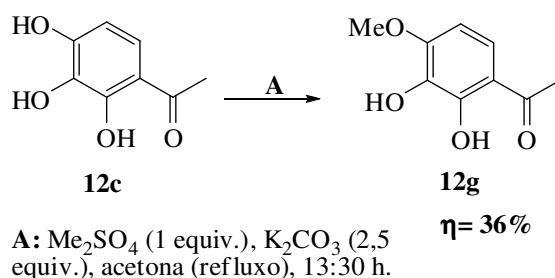
acetofenona trimetoxilada **12f** em quantidade considerável (~15%), a qual surge como um óleo amarelo (Esquema 44).



**Esquema 44**

Tendo em vista o aumento dos rendimentos desta reacção, uma vez que o produto a obter é um dos reagentes de partida na síntese das (*E*)-2-estirilcromonas, decidiu-se efectuar alguns estudos nas condições experimentais desta reacção.

Efectuando a reacção com 1 *equiv. molar* de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> e 2,45 *equiv. molares* de Me<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> o composto maioritário é a acetofenona di-hidroxilada **12g** (Esquema 45), que é obtida com um rendimento de 36%, após 13:30 h de reacção. Daqui se deduz que o n° de equiv. de carbonato terá de ser numa proporção, pelo menos, equimolar.



**Esquema 45**

Usando 1,5 *equiv. molares* de base e 0,9 *equiv. molares* do agente metilante, após 19 h de reacção obtém-se 18% de produto dimetilado e 3,4% do produto trimetilado. Nesta situação fica bem evidente que a reacção de trimetilação da acetofenona **12c** ocorre mesmo quando no meio reaccional existe base e agente metilante em defeito. Aumentando a



quantidade de base para 2,7 *equiv. molaes* e de agente metilante para 1,8 *equiv. molaes*, durante 3 h, verifica-se a obtenção da acetofenona dimetoxilada **12e** em 42% e a trimetoxilada **12f** em 12,5%.

Colocando uma quantidade excedente de agente metilante (3,8 *equiv.*) e 2,2 *equiv.* de base verifica-se a formação das duas acetofenonas **12e** e **12f** com rendimentos de aproximadamente 35,6% e 36% (tempo de reacção 12 h). Estes resultados indicam a necessidade de haver um compromisso entre a quantidade de base, de agente metilante e o tempo de reacção. Utilizando 3 *equiv. molaes* de base e 2,4 *equiv. molaes* de agente metilante, prolongando a reacção durante 15 h, obteve-se o rendimento de 47% para a dimetoxilada **12e** e de 7% para a trimetoxilada **12f**. Daqui se conclui que os melhores rendimentos foram obtidos utilizando 3 *equiv.* de base e 2,4 *equiv.* de agente metilante. Tendo-se verificado ainda que prolongando a reacção por 22 h se obtinha um rendimento de 60% para a acetofenona **12e**.

Outro estudo realizado foi a adição do agente metilante em duas etapas (separadas de 3 h) utilizando 3 *equiv. molaes* de base e 2x1,33 *equiv. molaes* de agente metilante. Neste caso houve uma inversão dos resultados, originando após 3 h de reacção, 60,6% da acetofenona trimetoxilada **12f** e 30,7% da acetofenona dimetoxilada **12e**.

Assim conclui-se que o melhor rendimento obtido para a síntese da acetofenona **12e** foi utilizando 1,5 moles de  $K_2CO_3$  e 1,2 moles de  $Me_2SO_4$ , por cada grupo hidroxilo a metilar.

Um estudo também realizado para promover a metilação desejada foi a substituição do agente metilante por carbonato de dimetilo, um reagente ecologicamente recomendado. No entanto, com este reagente só se obteve um resultado aceitável quando se usou um excesso de base (4,1 *equiv. molaes*) e 2 *equiv. molaes* de carbonato de dimetilo, obtendo-se um rendimento de cerca de 50% de acetofenona trimetoxilada **12f** e 10% da acetofenona dimetoxilada **12e**.

Mediante o estudo efectuado optou-se pela utilização do método no qual se utilizaram 3 *equiv.* de base ( $K_2CO_3$ ) e 2,4 *equiv.* de agente metilante ( $Me_2SO_4$ ) para um tempo de reacção de 22 h, com um rendimento de 60% para o composto **12e**.

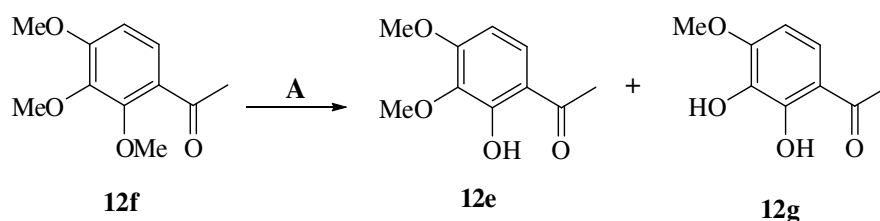
### 2.2.3.2 Desmetilação selectiva de 2',3',4'-trimetoxiacetofenona

Após vários estudos envolvendo reacções de metilação da 2',3',4'-tri-hidroxiacetofenona **12c** obteve-se uma quantidade considerável de acetofenona trimetoxilada **12f**. Com o intuito de se reaproveitar esta acetofenona, tentou-se a clivagem do grupo metilo no grupo 2'-metoxilo no referido composto.

Estes resultados levaram-nos a considerar a obtenção da acetofenona dimetoxilada **12e** por monodesmetilação selectiva da acetofenona **12f**.

Para a monodesmetilação, numa primeira abordagem, aqueceu-se uma suspensão de acetofenona **12f** (0,71 mmol) numa mistura de HCl (37%) em ácido acético gacial (1:10; 27,5 mL de solução), a uma temperatura de 40 °C. Após 6 h de reacção ainda não se observava a formação da acetofenona pretendida. Decidiu-se então aumentar a temperatura para 100 °C. Após 5 h de reacção, a esta temperatura, verificou-se ainda a existência de acetofenona trimetoxilada **12f**. No entanto, verificou-se também que começava a formar-se 2',3'-di-hidroxi-4'-metoxiacetofenona (**12g**). Deu-se por terminada a reacção passadas 6 h, obtendo-se um rendimento de 43% para a acetofenona **12e**.

Numa segunda tentativa, decidiu-se concentrar a mistura reaccional, utilizando 1,2 mmol de acetofenona **12f** e 11 mL da mistura ácida, a 100 °C, durante 7 h (Esquema 46). Neste caso o rendimento obtido de **12e** foi de 64%, representando uma significativa melhoria. Nesta reacção foi isolado o composto **12g**, mas não foi calculado o seu rendimento, uma vez que aquando da extração parte dele passava para a fase aquosa.



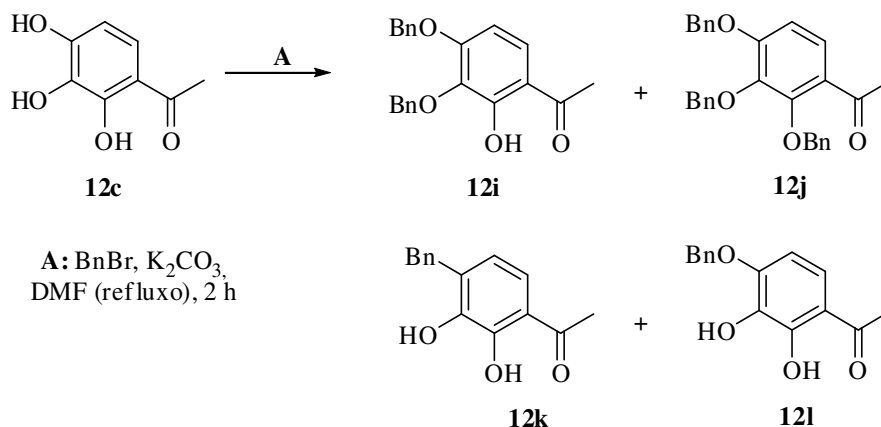
A: HCl/AcOH (10%), 100°C, 7h.

Esquema 46

Outro procedimento utilizado foi a tentativa da clivagem do metilo presente no grupo 2'-metoxilo através do método que utiliza  $\text{BBr}_3$  como agente desmetilante. Esta metodologia, que será posteriormente apresentada em pormenor na síntese das (*E*)-poli-hidroxi-2-estirilcromonas, também se revelou ineficiente, uma vez que após 1 h de reacção já existiam várias espécies resultante de mais que uma clivagem de grupos metilo, apresentando-se como um método inadequado para a desmetilação do grupo 2'-metoxilo da acetofenona.

#### 2.2.4 Síntese da 2'-hidroxi-3',4'-dibenziloxiacetofenona

A dibenzilação da 2',3',4'-tri-hidroxiacetofenona (**12c**) foi efectuada utilizando uma modificação aos métodos de Johnstone e Rose.<sup>88</sup> Assim sendo, tratou-se a 2',3',4'-tri-hidroxiacetofenona (**12c**) com brometo de benzilo e carbonato de potássio em *N,N*-dimetilformamida em refluxo durante cerca de 2 h (Esquema 47). Neste processo obtém-se o produto pretendido **12i**, resultante da dibenzilação mas não de modo selectivo, como já seria de esperar. Para além do surgimento de compostos mono-, di- e tri-benziloxilados, surge também um composto possuindo um grupo benzilo directamente ligado ao anel da acetofenona. Os compostos foram isolados por cromatografia em camada fina unicamente para serem analisados por RMN de  $^1\text{H}$ , uma vez que se obteve uma mistura completa de compostos. A reacção não foi completa, originando também compostos indesejados resultantes de reacções secundárias e foi ainda isolada a acetofenona tri-benziloxilada. Assim decidiu-se não avançar por esta via, uma vez que o método envolve condições que não são muito adequadas para este tipo de compostos *o*-di-hidroxilados (condições alcalinas e a temperatura elevadas, cerca de 160 °C).



Esquema 47

Desta forma pensou-se aplicar um método de benzilação mais suave, desenvolvido por Jain *et al.*,<sup>89</sup> para monobenzilar a 2',6'-di-hidroxiacetofenona. Este método consiste em refluxar a acetofenona **12c** com o agente benzilante, em acetona e na presença de carbonato de potássio e iodeto de potássio. As condições testadas usavam 1,2 equiv. de BnBr por grupo hidroxilo a benzilar, 2,7 equiv. de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> por grupo hidroxilo e 1,3 equiv. de KI por grupo hidroxilo a benzilar. A adição de 2,4 equiv. de BnBr, correspondia a um volume relativamente pequeno (0,17 mL), que acrescido de algum erro de medição do volume através de pipeta volumétrica deve ter promovido a tribenzilação (BnBr suficiente para a tribenzilação). A acetofenona tribenziloxilada **12j** foi obtida em bom rendimento (~80%), com um grau de pureza elevado e tendo um *work-up* muito mais simples que a benzilação em refluxo de DMF. Desta forma promoveu-se a tribenzilação através desta metodologia, usando um excesso de agente benzilante.

Utilizando a ideia base de clivagem selectiva do benzilo do grupo benziloxilo na posição C-2' da acetofenona foi assim possível obter o composto desejado utilizando as condições já descritas por De la Torre *et al.*<sup>40</sup> As condições consistiram em colocar uma mistura da acetofenona tri-benziloxilada numa solução a 10% de HCl (37%)/AcOH glacial, a 40 °C, durante 20 min. O rendimento obtido para esta clivagem foi de 92%, por vezes isolava-se o composto por cristalização em etanol, outras vezes era necessário recorrer a cromatografia em coluna de sílica para remover o BnBr excedente.

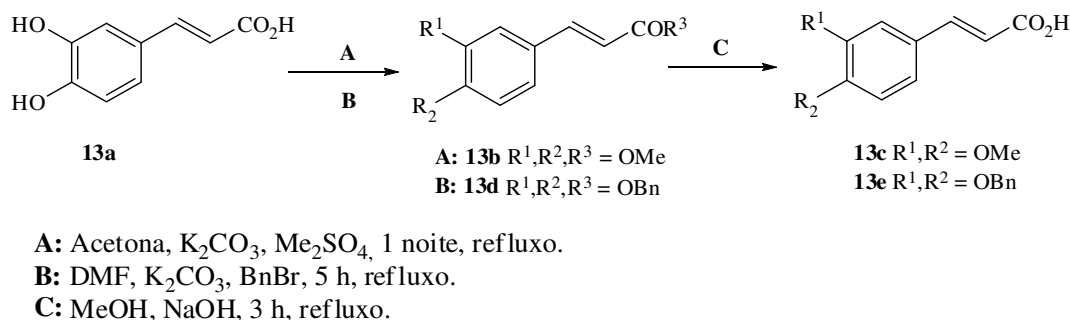
### 2.2.5 Síntese dos ácidos 3,4-dimetoxicinâmico e 3,4-dibenziloxicinâmico

No presente trabalho foi também necessário proceder à derivatização do ácido 3,4-di-hidroxicinâmico (**13a**) antes de ser utilizado na cinamofilação das acetofenonas **12a**, **12d**, **12e** e **12i**.

O ácido 3,4-dimetoxicinâmico (**13c**) foi sintetizado em duas etapas (Esquema 48).<sup>90a</sup>

A primeira consistiu no refluxo do ácido 3,4-di-hidroxicinâmico com excesso de sulfato de dimetilo e carbonato de potássio em acetona, durante uma noite. Foram utilizados, por cada grupo hidroxilo, 2 *equiv. molaes* de base e 1,1 *equiv. molaes* de sulfato de dimetilo. Desta reacção obteve-se o cinamato de metilo **13b**, que foi purificado e foi posteriormente sujeito a hidrólise, em meio alcalino (Esquema 48). Após 2 h de reacção, o ácido 3,4-dimetoxicinâmico (**13c**) foi obtido em bom rendimento global ( $\eta_{\text{global}} = 87,5\%$ , Tabela 17).

O cinamato de benzilo **13d** e o correspondente ácido 3,4-dibenziloxicinâmico (**13e**) foram também sintetizados segundo procedimentos descritos na literatura, tendo sido obtido em bons rendimentos.<sup>85c</sup> O método utilizado na benzilação do ácido cinâmico **13a** consistiu no refluxo de uma mistura de ácido cinâmico com brometo de benzilo e carbonato de potássio em DMF, durante cerca de 5 h (Esquema 48). De salientar que é necessário utilizar um excesso de carbonato de potássio e de brometo de benzilo, de forma a promover a benzilação em todos os grupos hidroxilo (incluindo o do ácido carboxílico) presentes na molécula. Assim foram utilizados, por cada grupo hidroxilo, 2 *equiv.* de base e 1,1 *equiv.* de brometo de benzilo. Após a obtenção do cinamato de benzilo **13d** procedeu-se à hidrólise do éster cinâmico em meio alcalino (Esquema 48), em metanol a refluxo. Após 3 h de reacção, o ácido cinâmico **13e** foi obtido em bom rendimento (Tabela 17).



### Esquema 48

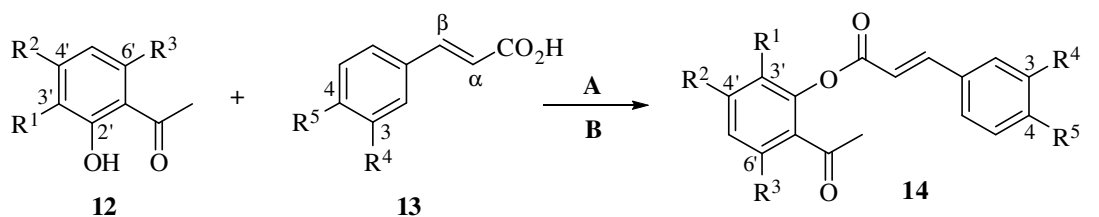
**Tabela 17** Métodos e rendimentos obtidos na síntese dos ésteres cinâmicos **13b** e **13d** e dos ácidos cinâmicos **13c** e **13e**.

Compostos	Método	Rendimento (%)
<b>13b</b>	<b>A</b>	90
<b>13c</b>	<b>C</b>	85
<b>13d</b>	<b>B</b>	76
<b>13e</b>	<b>C</b>	88

## 2.2.6 Síntese das (*E*)-poli-hidroxi-2-estirilcromonas pelo método de Baker-Venkataraman

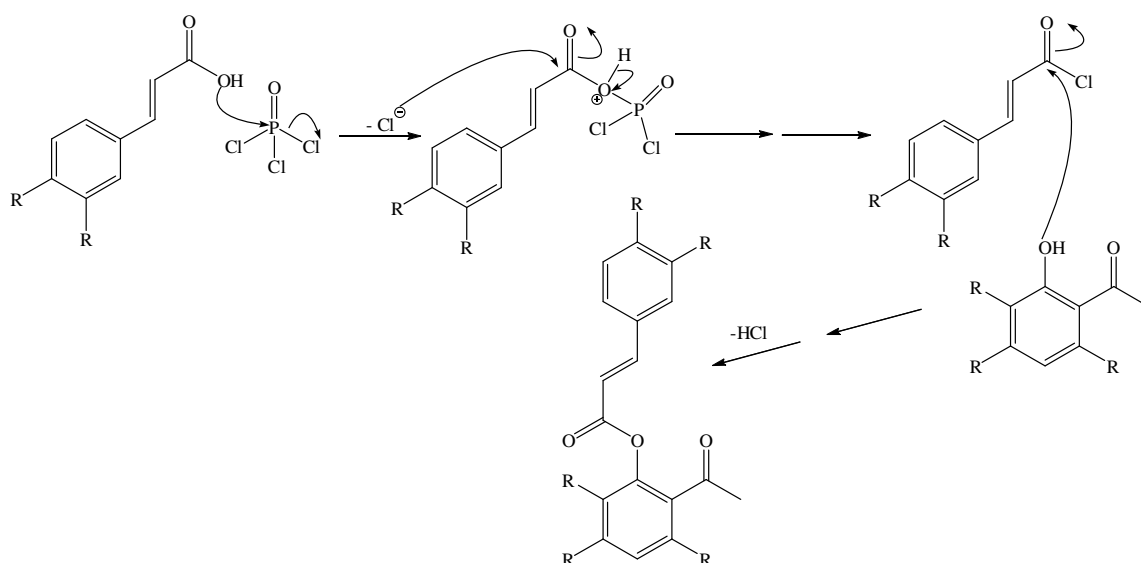
### 2.2.6.1 Síntese de 2'-cinamoíloxiacetofenonas

A primeira etapa da síntese das (*E*)-2-estirilcromonas **17a-f** pelo método de Baker-Venkataraman consistiu na cinamoilação das 2'-hidroxiacetofenonas **12a**, **12d**, **12e** e **12i** com cloretos de cinamoílo preparados *in situ*, partindo dos ácidos cinâmicos **13c** e **13e** e cloreto de fosforilo (**Método I**- Esquema 49 e Tabela 18). Na Tabela 18 apresentam-se as combinações efectuadas entre as acetofenonas e os ácidos cinâmicos para preparação das 2'-cinamoíloxiacetofenonas pretendidas. Assim o método de esterificação desenvolvido por Wadodkar e Ghiya,<sup>87b</sup> foi modificado consoante o padrão de substituição das acetofenonas e ácidos cinâmicos utilizados, apresentando-se na Tabela 19 as condições de tempo e temperatura, bem como os respectivos rendimentos na obtenção das desejadas 2'-cinamoíloxiacetofenonas **14a-f**.

**12a** R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> = H**12d** R<sup>1</sup> = H; R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> = OMe**12e** R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = OMe; R<sup>3</sup> = H**12i** R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = OBn; R<sup>3</sup> = H**13c** R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> = OMe**13e** R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> = OBn**14a** R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> = H; R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> = OBn**14b** R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> = H; R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> = OMe**14c** R<sup>1</sup> = H; R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> = OMe; R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> = OBn**14d** R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = OMe; R<sup>3</sup> = H; R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> = OBn**14e** R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = OMe; R<sup>3</sup> = H; R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> = OMe**14f** R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = OBn; R<sup>3</sup> = H; R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> = OMe**A:** Py, POCl<sub>3</sub>, temp. amb. e atm. N<sub>2</sub>.**B:** CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, DCC, 4-pirrolidinopiridina, temp. amb. e atm. N<sub>2</sub>.**Método I**, aplicação das condições reacionais **A**.**Método II**, aplicação das condições reacionais **B**. Este método foi apenas executado nas sínteses que envolveram o ácido **13c**.**Esquema 49****Tabela 18** Combinações possíveis entre as 2'-hidroxiacetofenonas **12a**, **12d**, **12e** e **12i** e os ácidos cinâmicos **13c** e **13e**, para originarem o conjunto de acetofenonas cinamoíladadas **14a-f**.

Acetofenona	Ácido cinâmico	Acetofenona cinamoíladada
<b>12a</b>	<b>13e</b>	<b>14a</b>
<b>12a</b>	<b>13c</b>	<b>14b</b>
<b>12d</b>	<b>13e</b>	<b>14c</b>
<b>12e</b>	<b>13e</b>	<b>14d</b>
<b>12e</b>	<b>13c</b>	<b>14e</b>
<b>12i</b>	<b>13c</b>	<b>14f</b>

O mecanismo desta transformação envolve a formação do cloreto de cinamoílo, por reacção do cloreto de fosforílo com o respectivo ácido cinâmico (Esquema 50). Posteriormente ocorre o ataque nucleófilo do grupo hidroxilo da acetofenona ao carbono do grupo carbonilo do cloreto de cinamoílo obtendo-se, por fim, o éster cinâmico.

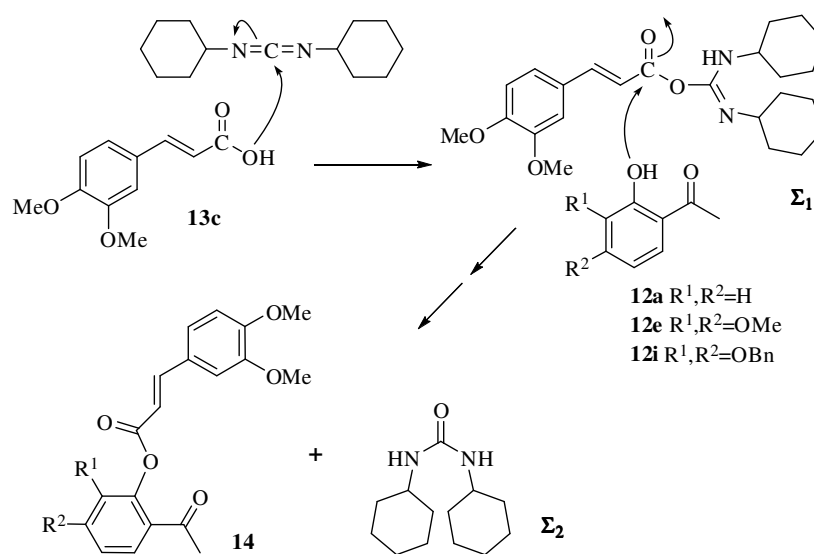


Esquema 50

Tendo em vista os resultados pouco satisfatórios obtidos na preparação de algumas das acetofenonas cinamoíladadas, **14b,e,f**, procedeu-se ao estudo de outros métodos. Existem métodos de acilação de fenóis com ácidos carboxílicos sem recorrer à preparação prévia dos respectivos cloretos de ácido. Desta forma utilizou-se um destes métodos para a cinamoílação de algumas acetofenonas, as sintetizadas partindo do ácido 3,4-dimetoxicinâmico. Este método envolveu, para além das acetofenonas **14b,e,f** e do ácido cinâmico **13c**, a *N,N*-diciclo-hexilcarbodiimida (**DCC**) e a 4-pirrolidinopiridina (que funciona como catalisador na esterificação). O solvente da reacção foi o diclorometano. No Esquema 49 também se apresentam as condições referidas anteriormente, as quais foram identificadas como **Método II**.

O mecanismo da reacção de cinamoílação de 2'-hidroxiacetofenonas em presença de DCC envolve a formação de um intermediário, uma *O*-acilureia ( $\Sigma_1$ ), que facilita o ataque do grupo hidroxilo da 2'-hidroxiacetofenona **12**, ao grupo carbonilo do ácido (Esquema 51). No final da reacção temos a acetofenona cinamoílada pretendida e a diciclo-hexilureia ( $\Sigma_2$ ) que nas condições da reacção precipita, permitindo a sua remoção por filtração.





**Tabela 19** – Rendimentos obtidos na síntese de 2'-cinamoíloxiacetofenonas **14a-f** e apresentação de algumas condições experimentais.

2'-cinamoíloxi-acetofenonas	Método I			Método II	
	Temperatura	Tempo de reacção (h)	$\eta$ (%)	Tempo de reacção (h)	$\eta$ (%)
<b>14a</b>	temp. amb.	3-4	65	-	-
<b>14b</b>	50 °C	4	70*	2	90
<b>14c</b>	temp. amb.	2:30	54*	-	-
<b>14d</b>	temp. amb.	2	86	-	-
<b>14e</b>	temp. amb.	1-12	40	18	88
<b>14f</b>	temp. amb./60 °C	4/2	50	18	67

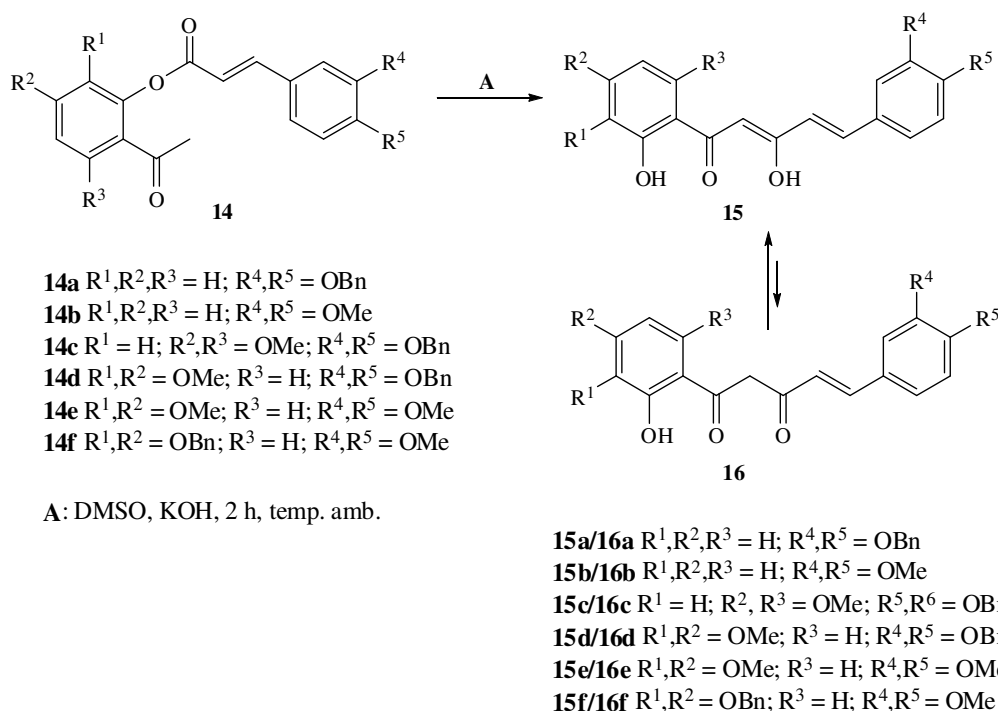
\* Procedimento usando pequenas alterações ao método: 40 mL de piridina (para 5,83 mmol de acetofenona), 1,3 equiv. de ácido cinâmico e 5 equiv. de  $\text{POCl}_3$ .

Analisando a Tabela 19 podemos verificar que todas as acetofenonas cinamoíladadas **14a-f** foram obtidas quando a reacção de esterificação ocorre à temperatura ambiente (excepto a **14b** e a **14f**) e o tempo de reacção pode ir de 2-4 h, em média, podendo numa

tentativa prolongar-se até às 12 h e outra permanecer 4 h à temperatura ambiente com posterior aquecimento durante 2 h. As acetofenonas cinamoíladadas obtidas em melhores rendimentos são aquelas em que se usa o ácido cinâmico dibenziloxilado **13e**. Por se observar uma redução de rendimentos na reacção de cinamoílação quando se utiliza o ácido cinâmico dimetoxilado **13c**, recorreu-se a outra metodologia de forma a contornar uma possível insolubilidade do cloreto de cinamoílo gerado *in situ* (por vezes era observável nestas reacções um sólido em suspensão, mas não se efectuou aquecimento nestes casos). Também foi desenvolvido no nosso grupo uma alteração nas condições experimentais, aquando da utilização deste ácido cinâmico,<sup>90b</sup> que envolveu o uso de 1/3 do volume normalmente usado. Em todas as reacções foi indispensável a purificação por cromatografia em coluna de sílica gel usando diclorometano como solvente, tendo-se obtido as 2'-cinamoíloxiacetofenonas pretendidas **14a-f** com rendimentos razoáveis a bons (40-90%).

#### 2.2.6.2 Síntese de 1,5-diaril-3-hidroxipenta-2,4-dien-1-onas

A segunda etapa de síntese de (*E*)-2-estirilcromonas **17** consistiu na transposição do grupo cinamoílo da posição C-2' para a posição C-2 da acetofenona, originando as 1,5-diaril-3-hidroxipenta-2,4-dien-1-onas **15**. Esta transformação consistiu no tratamento das 2'-cinamoíloxiacetofenonas **14** em DMSO, hidróxido de potássio moído (5 *equiv. molares*), à temperatura ambiente, durante cerca de 2 h (Esquema 52).<sup>91</sup>



### Esquema 52

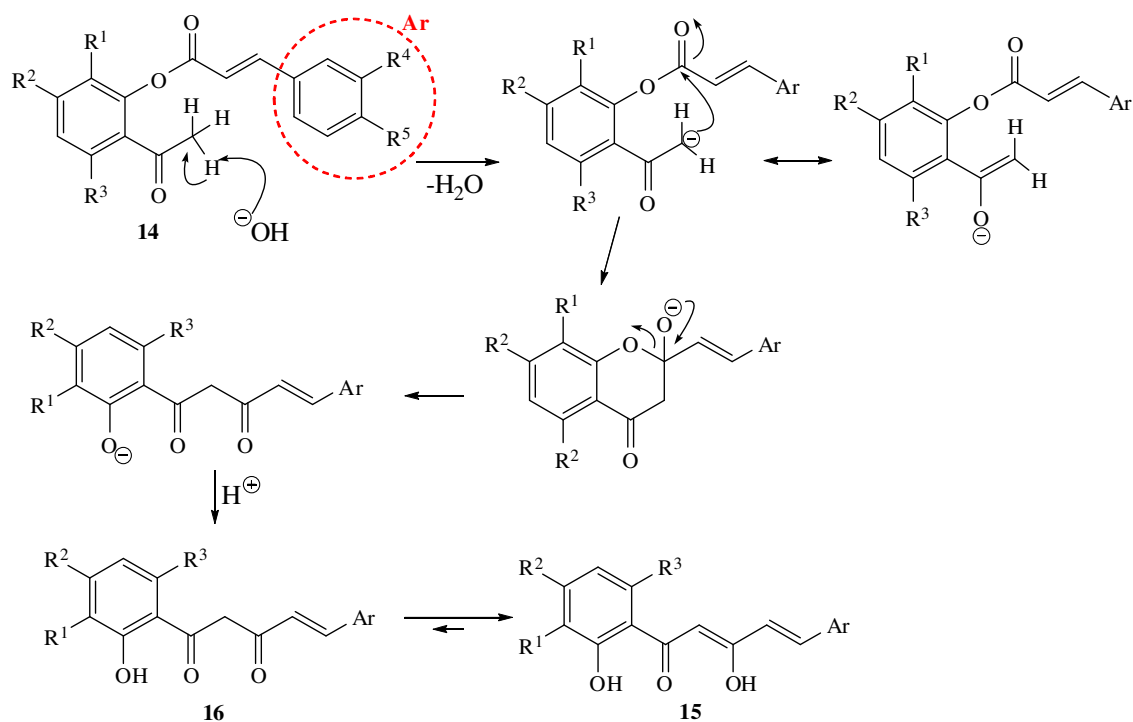
As 1,5-diaril-3-hidroxipenta-2,4-dien-1-onas **15** foram obtidas em bons rendimentos (Tabela 20). Em solução de clorofórmio deuterado as 1,5-diarilpent-4-eno-1,3-dionas **16** existem em equilíbrio com a correspondente forma enólica, 1,5-diaril-3-hidroxipenta-2,4-dien-1-onas **15**, sendo esta a forma predominante. O deslocamento do equilíbrio ceto-enólico no sentido do enol é devido à conjugação total da estrutura das 1,5-diaril-3-hidroxipenta-2,4-dien-1-onas **15**.

Os rendimentos obtidos para os compostos **15a-f**, exceptuando **15e**, foram muito bons, isto é, acima dos 90%. Na Tabela 20 apresentam-se esses resultados.

**Tabela 20** – Rendimentos obtidos na síntese de 1,5-diaril-3-hidroxipenta-2,4-dien-1-onas **15**.

1,5-diaril-3-hidroxipenta-2,4-dien-1-onas	Rendimento (%)
<b>15a</b>	96
<b>15b</b>	95
<b>15c</b>	90
<b>15d</b>	94
<b>15e</b>	60
<b>15f</b>	95

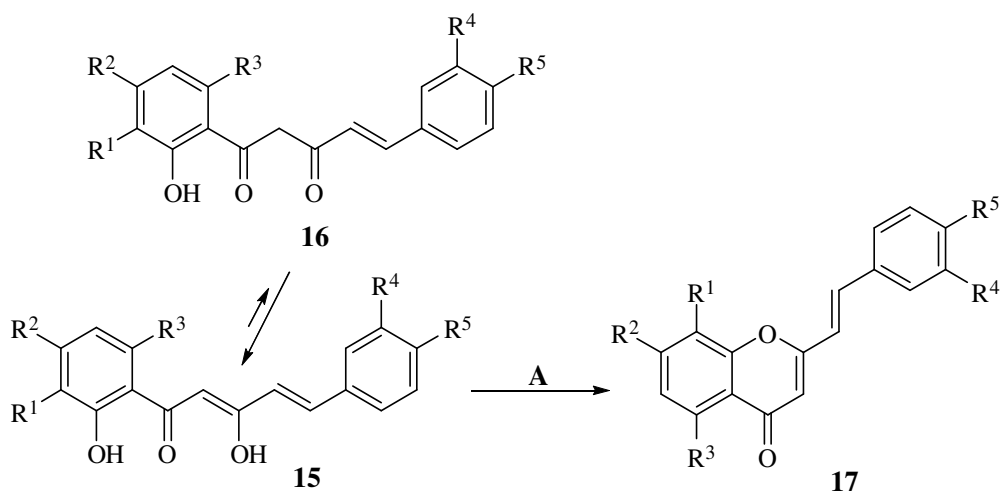
O mecanismo desta transformação envolve a formação de um carbanião no carbono alfa da acetofenona. Este, por sua vez, permite a transposição do grupo cinamoílo dando origem ao composto  $\beta$ -dicetónico (Esquema 53).



### 2.2.6.3 Síntese de (*E*)-polialcoxi-2-estirilcromonas

A terceira e última etapa da síntese de (*E*)-2-estirilcromonas **17** consistiu na ciclização das 1,5-diaril-3-hidroxipenta-2,4-dien-1-onas **15a-f** e subsequente desidratação originando os compostos pretendidos em rendimentos moderadamente bons (Esquema 54, Tabela 21).

Esta transformação foi efectuada por tratamento de **15a-f** com ácido *p*-toluenossulfónico (em quantidade catalítica) em DMSO, a 90 °C, durante períodos de tempo variável consoante a 1,5-diaril-3-hidroxipenta-2,4-dien-1-ona em questão (Tabela 21). As (*E*)-2-estirilcromonas **17a-f** são obtidas em rendimentos moderadamente bons (Tabela 21).



**15a/16a**  $R^1, R^2, R^3 = H$ ;  $R^4, R^5 = OBn$

**15b/16b**  $R^1, R^2, R^3 = H$ ;  $R^4, R^5 = OMe$

**15c/16c**  $R^1 = H$ ;  $R^2, R^3 = OMe$ ;  $R^4, R^5 = OBn$

**15d/16d**  $R^1, R^2 = OMe$ ;  $R^3 = H$ ;  $R^4, R^5 = OBn$

**15e/16e**  $R^1, R^2 = OMe$ ;  $R^3 = H$ ;  $R^4, R^5 = OMe$

**15f/16f**  $R^1, R^2 = OBn$ ;  $R^3 = H$ ;  $R^4, R^5 = OMe$

**17a**  $R^1, R^2, R^3 = H$ ;  $R^4, R^5 = OBn$

**17b**  $R^1, R^2, R^3 = H$ ;  $R^4, R^5 = OMe$

**17c**  $R^1 = H$ ;  $R^2, R^3 = OMe$ ;  $R^4, R^5 = OBn$

**17d**  $R^1, R^2 = OMe$ ;  $R^3 = H$ ;  $R^4, R^5 = OBn$

**17e**  $R^1, R^2 = OMe$ ;  $R^3 = H$ ;  $R^4, R^5 = OMe$

**17f**  $R^1, R^2 = OBn$ ;  $R^3 = H$ ;  $R^4, R^5 = OMe$

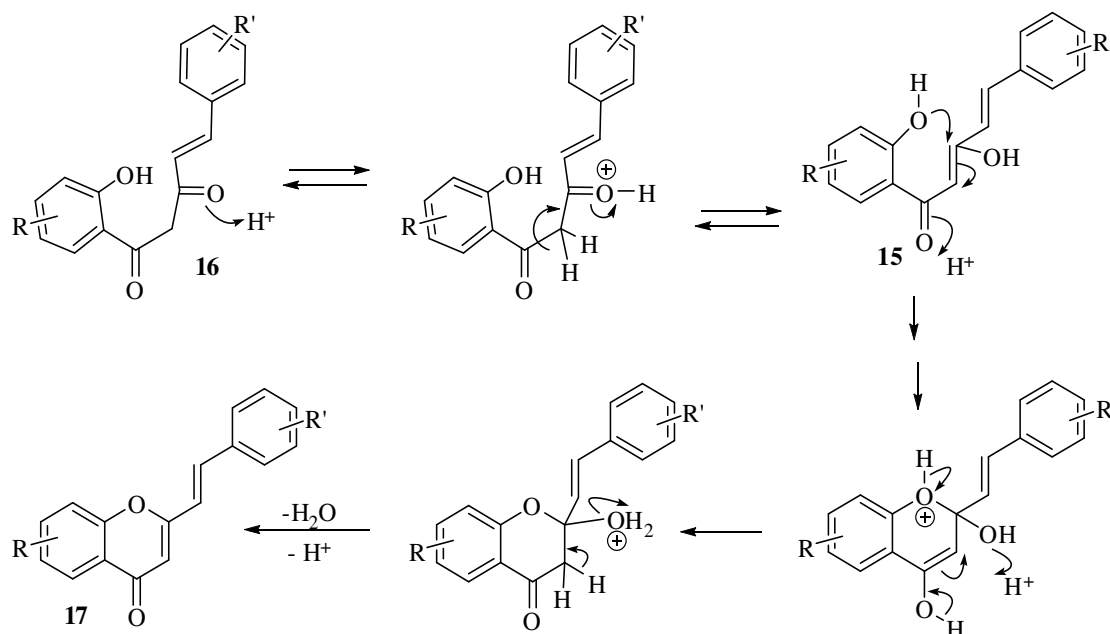
**A** - Ácido *p*-toluenossulfônico, DMSO, 90 °C.

### Esquema 54

**Tabela 21** Tempos de reacção e rendimentos obtidos na síntese das (*E*)-2-estirilcromonas **17**.

( <i>E</i> )-2-estirilcromona	Tempo de reacção (h)	Rendimento (%)
<b>17a</b>	3-4	90
<b>17b</b>	2	80
<b>17c</b>	3-6	90
<b>17d</b>	4-8	84
<b>17e</b>	2	62
<b>17f</b>	3-5	77

O mecanismo de ciclização envolvendo o ácido *p*-toluenossulfónico consiste no ataque nucleófilo do grupo hidroxilo no anel A ao carbono C-3 da dicetona (ou correspondente forma enólica), com fecho da estrutura para originar um anel pirano, o qual após desidratação origina as (*E*)-2-estirilcromonas **17a-f** (Esquema 55).



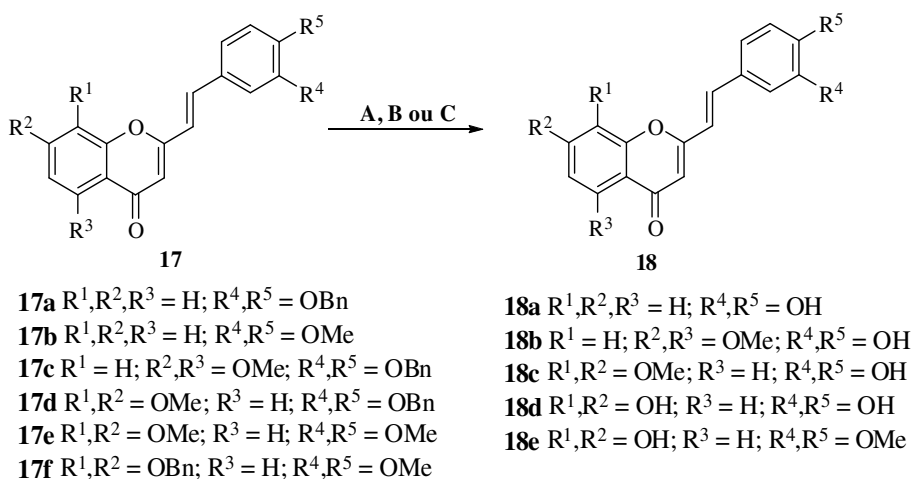
Esquema 55

#### 2.2.6.4 Síntese de (*E*)-poli-hidroxi-2-estirilcromonas

Um dos objectivos deste trabalho consistiu na síntese de (*E*)-poli-hidroxi-2-estirilcromonas, que serão utilizadas como precursores na síntese de linhanos [ver Capítulo 3]. As (*E*)-poli-hidroxi-2-estirilcromonas **18a-e**, quatro *o*-di-hidroxiladas e uma tetra-hidroxilada, foram obtidas por clivagem selectiva ou total dos grupos protectores dos grupos hidroxilo nas (*E*)-polialcoxi-2-estirilcromonas **17a-f** (Esquema 56).

### 2.2.6.4.1 Clivagem de éteres *orto*-benzílicos

Inicialmente foi utilizada uma metodologia A que era a aplicada usualmente no nosso grupo para a clivagem de grupos benziloxilo em (*E*)-polibenziloxi-2-estirilcromonas (ver secção 2.2.6.4.1.1). Esta metodologia já se encontrava descrita na literatura,<sup>82</sup> pelo nosso grupo, para a 2-estirilcromona **17a**. No decorrer deste trabalho foi-se verificando que esta metodologia era bastante “agressiva”, optando-se por utilizar outra metodologia, mantendo-se na mesma a clivagem ácida. No Esquema 56 apresenta-se, de uma forma geral, todas as clivagens efectuadas. Neste caso, também estão incluídas as clivagens de grupos metilo, utilizando-se outra metodologia, também aplicada no nosso grupo de investigação.



**A:** HBr/AcOH 33%, 90 °C, 1 h.

**B:** HCl (37%)/AcOH glacial (1:10), 90 °C, 2-12 h.

**C:** BBr<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78°C a temp. amb. (24 h).

### Esquema 56

#### 2.2.6.4.1.1 Utilizando uma mistura HBr/AcOH (33%)

A clivagem dos grupos benzilo na (*E*)-2-estirilcromona **17a**, por aplicação do método referenciado por Silva e colaboradores,<sup>82</sup> permitiu a obtenção da respectiva 2-estirilcromona hidroxilada **18a**. O método consiste no tratamento da 2-estirilcromona numa solução HBr/AcOH (33%), a refluxo durante 1-2 h. A (*E*)-2-estirilcromona pretendida é obtida em apenas 40% de rendimento quando se processa a purificação por cromatografia

de coluna em sílica. Tendo sido consideradas estas condições demasiado drásticas para a clivagem em questão, e tendo-se considerado o *work-up* da reacção perigoso, procedeu-se à aplicação do método que utiliza uma solução de ácido clorídrico numa concentração três vezes inferior à do ácido bromídrico utilizada.

#### 2.2.6.4.1.2 Utilizando uma mistura HCl 37% / AcOH glacial (10%)

Este método foi testado para a (*E*)-2-estirilcromona **17c**, sendo um método correntemente aplicado no nosso laboratório e que proporciona resultados satisfatórios. Neste caso a mistura utilizada foi uma solução HCl 37%/AcOH glacial (1:10), que após refluxo da mistura reaccional durante 2-5 h, se obtém a (*E*)-2-estirilcromona *o*-di-hidroxilada **18a** em bons rendimentos (acima dos 90%, sem se efectuar purificação por coluna cromatográfica em sílica), como se pode verificar pelos resultados da Tabela 22.

A clivagem dos grupos benzilo nas (*E*)-polibenziloxi-2-estirilcromonas **17c**, **17d** e **17f** foi efectuada recorrendo a este método (mistura a 10% de HCl 37% / AcOH glacial). Os resultados destas clivagens apresentam-se na Tabela 22.

**Tabela 22** Rendimentos e tempos de reacção para as (*E*)-poli-hidroxi-2-estirilcromonas **18a-e** para os três método estudados.

<i>(E)</i> -poli-hidroxi-2-estirilcromona	HBr/AcOH	HCl/AcOH	BBr <sub>3</sub>
	Rendimento (%)	Rendimento (%)	Rendimento (%)
<b>17a</b> → <b>18a</b>	67 (1 h)	95 (2-5 h)	79 (24 h)
<b>17b</b> → <b>18a</b>	-	-	87 (3 h)
<b>17c</b> → <b>18b</b>	-	93 (2 h)	-
<b>17d</b> → <b>18c</b>	-	80 (2:30 h)	-
<b>17e</b> → <b>18d</b>	-	-	78 (24 h)
<b>17f</b> → <b>18e</b>	-	80 (12 h)	-

#### 2.2.6.4.2 Clivagem de éteres metílicos – BBr<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

A clivagem total dos grupos metílicos nas (*E*)-polimetoxi-2-estirilcromonas estudadas neste trabalho foi efectuada através da aplicação do método que usa BBr<sub>3</sub> numa solução em diclorometano (o nosso grupo de investigação ultimamente tem recorrido a este método com regularidade, tendo-se evidenciado bastante efectivo).<sup>92</sup> Este método também



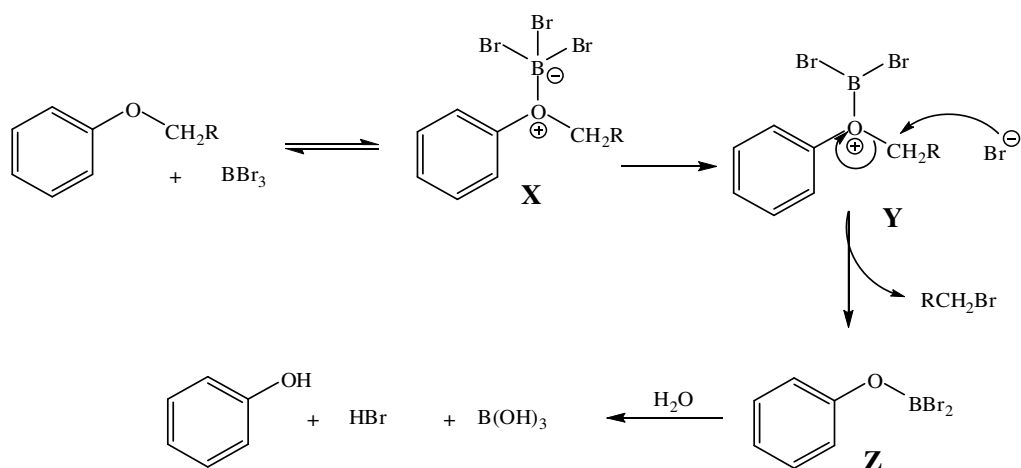
foi aplicado no caso da (*E*)-dibenziloxi-2-estirilcromona **17a** tendo-se verificado bons resultados.

Este método evidenciou ser bastante eficiente na clivagem de éteres metílicos nas duas (*E*)-polimetoxi-2-estirilcromonas testadas **17b** e **17e**. Este reagente permitiu a obtenção das (*E*)-poli-hidroxi-2-estirilcromonas **18a** e **18d** em bons rendimentos.

Na execução laboratorial deste procedimento há que ter em atenção que o BBr<sub>3</sub> é altamente sensível à humidade e que as reacções são altamente exotérmicas pelo que são utilizadas baixas temperaturas (entre -78 °C e 0 °C). Desta forma as reacções devem ser efectuadas utilizando material de vidro bem seco e em atmosfera inerte.<sup>93</sup>

Assim a (*E*)-polialcoxi-2-estirilcromona é dissolvida em diclorometano seco (recentemente destilado) com agitação e sob atmosfera de azoto, num banho de propan-2-ol mantido a -78 °C (termostatizado). De seguida, sob uma corrente de azoto, são adicionados 2,5 equiv. de tribrometo de boro por cada grupo metilo a remover. Após a adição do BBr<sub>3</sub> a mistura reaccional é retirada do banho a -78 °C e deixada a atingir a temperatura ambiente, mantida em agitação por um período de tempo que varia com o número e a posição dos grupos metilo a clivar. Os resultados estão apresentados na Tabela 22.

O primeiro passo do mecanismo desta reacção consiste provavelmente no ataque do oxigénio da ligação éter ao átomo de boro do reagente para formar um íleto **X**. A libertação de um ião brometo leva à formação de uma espécie catiónica **Y**, que posteriormente sofre o ataque nucleofílico do ião brometo no carbono directamente ligado ao oxigénio. A eliminação de brometo de alquilo leva à formação do derivado borodibromado **Z**, o qual por hidrólise com água do término da reacção origina o derivado hidroxilado, formando-se também ácido bromídrico e ácido bórico (Esquema 57).



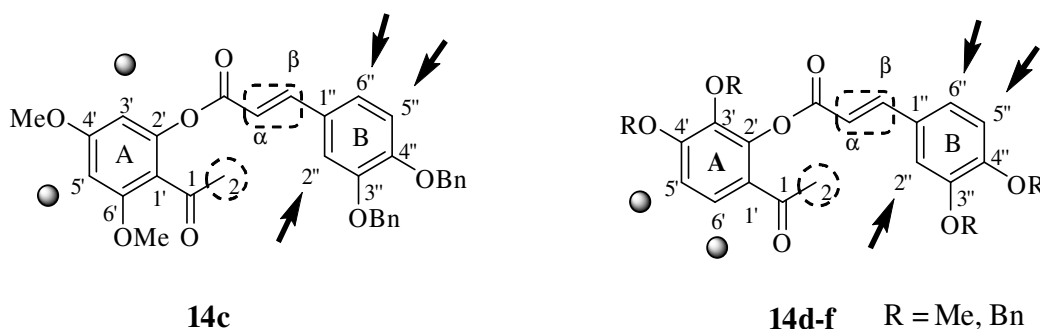
Esquema 57

## 2.3 Caracterização estrutural de (*E*)-poli-hidroxi-2-estirilcromonas e compostos precursores

### 2.3.1 Caracterização por ressonância magnética nuclear

#### 2.3.1.1 Caracterização de 2'-cinamoíloxiacetofenonas

Tendo em consideração o padrão de substituição das acetofenonas cinamoíladadas **14c-f**, efectuou-se uma subdivisão nesta família de compostos de forma a facilitar a análise dos seus espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  (Figura 36), evidenciando-se desta forma as suas semelhanças estruturais, bem como as diferenças.

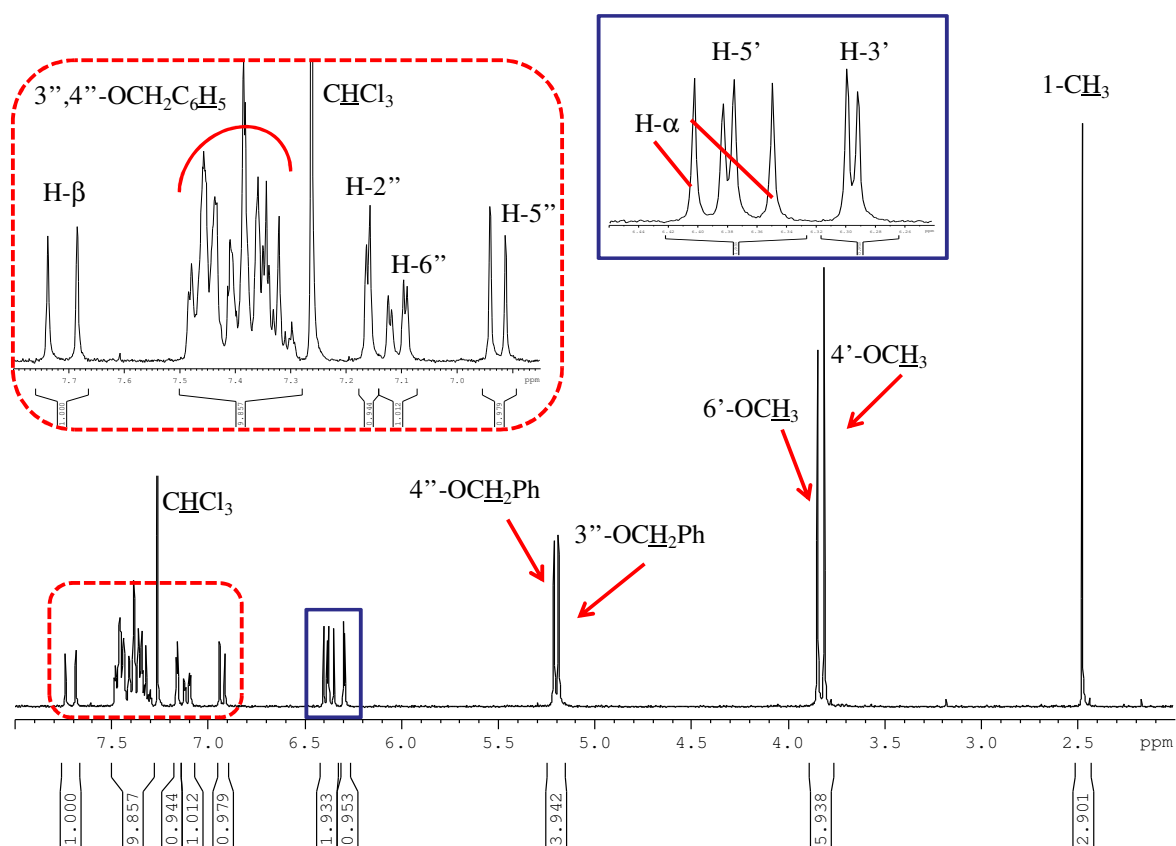


**Figura 36** Representação das acetofenonas cinamoíladadas **14c** e **14d-f**, evidenciando-se as semelhanças e/ou diferenças estruturais.

Nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  das 2'-cinamoíloxiacetofenonas **14c-f** destacam-se sinais característicos, em forma de singuleto, correspondentes à ressonância dos protões do grupo acetilo, a  $\delta$  2,48-2,54 ppm (Tabela 23), e dos grupos substituintes metoxilo, a  $\delta$  3,81-3,96 ppm. As ressonâncias dos protões metilénicos dos grupos *orto*-di-benziloxilos surgem sob a forma de singuletos a  $\delta$  5,06-5,23 ppm. Os sinais correspondentes à ressonância dos protões benzílicos aromáticos surgem sob a forma de multiplete a  $\delta$  7,20-7,48 ppm. Nestes mesmos espectros destacam-se ainda os sinais correspondentes aos protões vinílicos H- $\alpha$  e H- $\beta$ , que surgem em forma de duplete a  $\delta$  6,38-6,62 e 7,71-7,88 ppm, respectivamente. A constante de acoplamento entre os referidos protões,  $J_{\text{H-}\alpha, \text{H-}\beta}$  15,9 Hz, permite confirmar a configuração *trans* deste sistema vinílico. De salientar que o protão H- $\beta$  se apresenta mais

desprotegido em consequência do efeito mesomérico desprotector do grupo carbonilo (ver Figura 36).

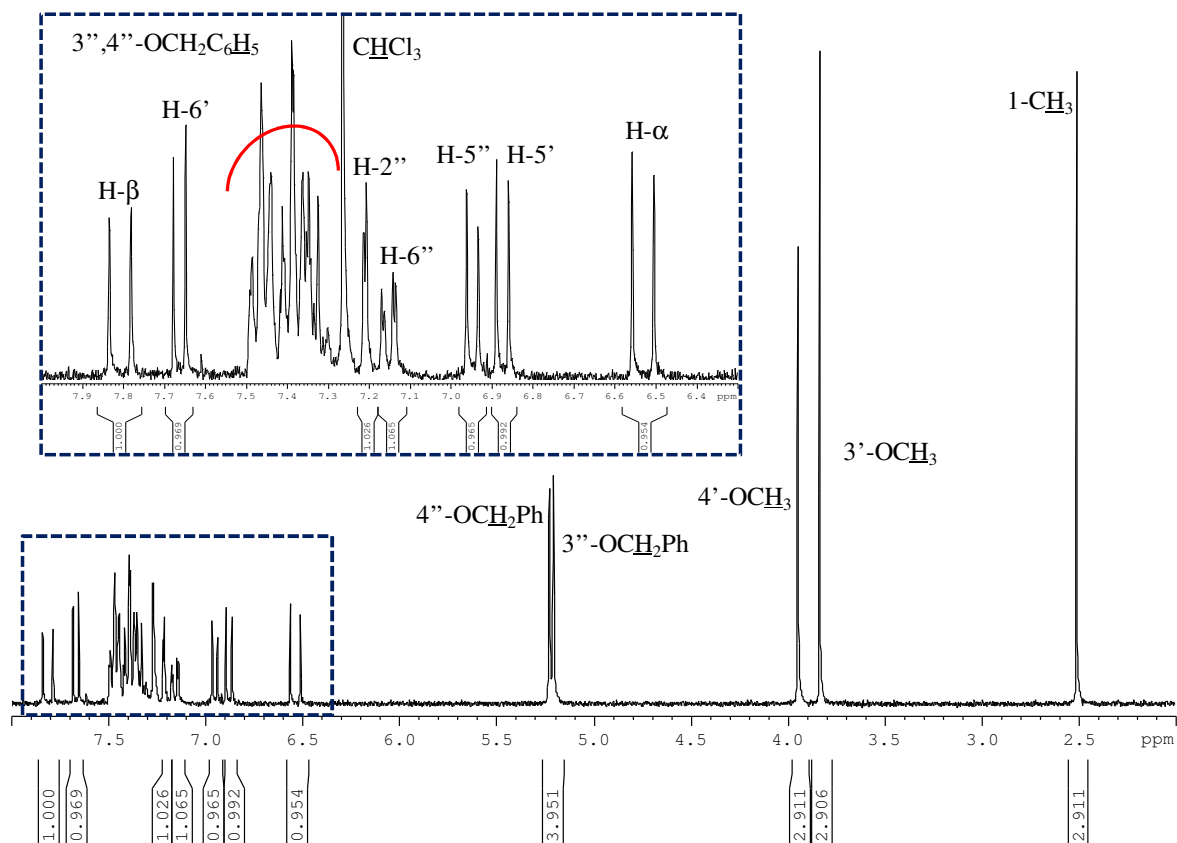
Continuando a análise da zona aromática dos espectros, correspondente agora aos sinais dos prótons nos anéis A e B, e considerando que o grupo cinamoílo apresenta padrão de substituição igual em ambas as estruturas, far-se-á primeiro, a identificação dos sinais dos prótons do anel A (anel que apresenta as principais diferenças). No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **14c** (Figura 37), observam-se dois sinais em forma de duplete, com uma constante de acoplamento de 2,2 Hz, valor típico de um acoplamento a longa distância ( $^4J_{\text{C/H}}$ ). Estes sinais, a  $\delta$  6,30 ppm e 6,38 ppm, são devidos à ressonância dos prótons H-3' e H-5', respectivamente.



**Figura 37** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 2'-(3,4-dibenziloxycinamoyloxy)-4',6'-dimetoxiacetofenona (**14c**) e expansões.

Na zona aromática dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  das cinamoyloxiacetofenonas **14d-f** surgem também dois dupletos, ambos com uma constante de acoplamento de 8,9 Hz, valor

típico de um acoplamento vicinal ( $^3J_{CH}$ ). Estes sinais correspondem à ressonância dos prótons H-5' e H-6' e surgem a  $\delta$  6,87-6,96 e  $\delta$  7,65-7,67 ppm, respectivamente (Figura 38). O próton H-6' surge a maiores valores de frequência devido ao efeito anisotrópico e mesomérico desprotector do grupo carbonilo.



**Figura 38** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 2'-(3,4-dibenziloxycinnamoyloxy)-3',4'-dimetoxiacetofenona (**14d**) e expansão.

Os restantes prótons aromáticos do grupo cinamófloxi (anel B) apresentam ressonâncias bem definidas e características uma vez que este grupo se encontra sempre substituído nas posições C-3'' e C-4'' por grupos alcoxilo (Tabela 23). Assim, na região aromática dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  das cinamóloxiacetofenonas **14c-f** surgem ainda os sinais correspondentes à ressonância do:

- próton H-2'', em forma de duplete a  $\delta$  7,09-7,21 ppm, com  $J$  1,9-2,0 Hz devido ao seu acoplamento em *meta* com o próton H-6'';

- protão H-5'', em forma de duplete a  $\delta$  6,90-6,95 ppm, com  $J$  8,2-8,4 Hz devido ao seu acoplamento vicinal com o protão H-6'';
- protão H-6'', em forma de duplo duplete, a  $\delta$  7,11-7,20 ppm, com  $J$  8,2-8,4 e 1,9-2,0 Hz devido ao acoplamento vicinal com o protão H-5'' e em *meta* com o protão H-2'', respectivamente.

**Tabela 23** Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^1\text{H}$  de 2'-cinamoíloxiacetofenonas **14c-f**.

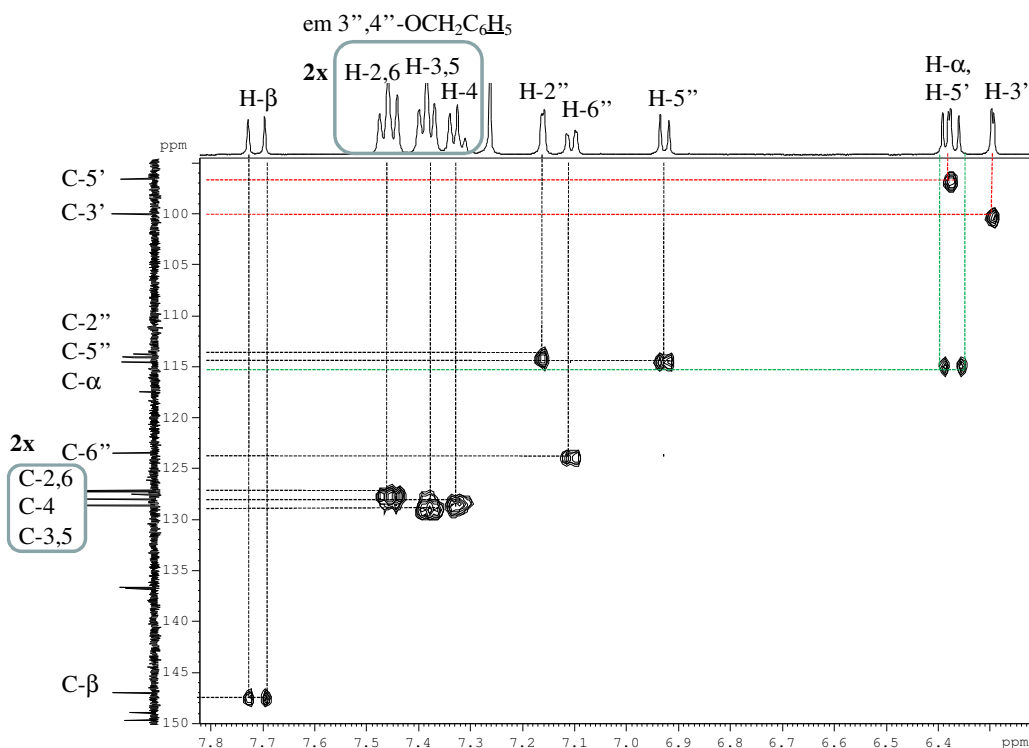
Composto	14c	14d	14e	14f
H-2 ( $\text{CH}_3$ )	2,48 s -	2,51 s -	2,54 s -	2,51 s -
H-3'	6,30 d $J$ 2,2 Hz	OMe	OMe	OBn
H-4'	OMe	OMe	OMe	OBn
H-5'	6,38 d $J$ 2,2 Hz	6,87 d $J$ 8,9 Hz	6,89 d $J$ 8,9 Hz	6,96 d $J$ 8,9 Hz
H-6'	OMe	7,66 d $J$ 8,9 Hz	7,67 d $J$ 8,9 Hz	7,65 d $J$ 8,9 Hz
H- $\alpha$	6,38 d $J$ 15,9 Hz	6,53 d $J$ 15,9 Hz	6,62 d $J$ 15,9 Hz	6,50 d $J$ 15,9 Hz
H- $\beta$	7,71 d $J$ 15,9 Hz	7,81 d $J$ 15,9 Hz	7,88 d $J$ 15,9 Hz	7,77 d $J$ 15,9 Hz
H-2''	7,16 d $J$ 1,9 Hz	7,21 d $J$ 2,0 Hz	7,15 d $J$ 2,0 Hz	7,09 d $J$ 1,9 Hz
H-3''	OBn	OBn	OMe	OMe
H-4''	OBn	OBn	OMe	OMe
H-5''	6,93 d $J$ 8,4 Hz	6,95 d $J$ 8,4 Hz	6,91 d $J$ 8,2 Hz	6,90 d $J$ 8,3 Hz
H-6''	7,11 dd $J$ 8,4 e 1,9 Hz	7,15 dd $J$ 8,4 e 2,0 Hz	7,20 dd $J$ 8,2 e 2,0 Hz	7,15 dd $J$ 8,3 e 1,9 Hz

Efectuando uma análise comparativa dos valores de desvio químico presentes na Tabela 23 para os protões pertencentes às acetofenonas **14c-f** destacam-se pelo menos três valores de frequência de ressonância de protões na acetofenona **14c** comparativamente às acetofenonas **14d-f**. Constata-se que em **14c** o protão H-5' se encontra a desvios de frequência menores relativamente aos mesmos protões nas acetofenonas **14d-f**. Este facto justifica-se pelo efeito protector acumulado provocado neste protão pela presença de grupos metoxilo em posições adjacentes (C-4' e C-6'). O desvio químico do protão H-

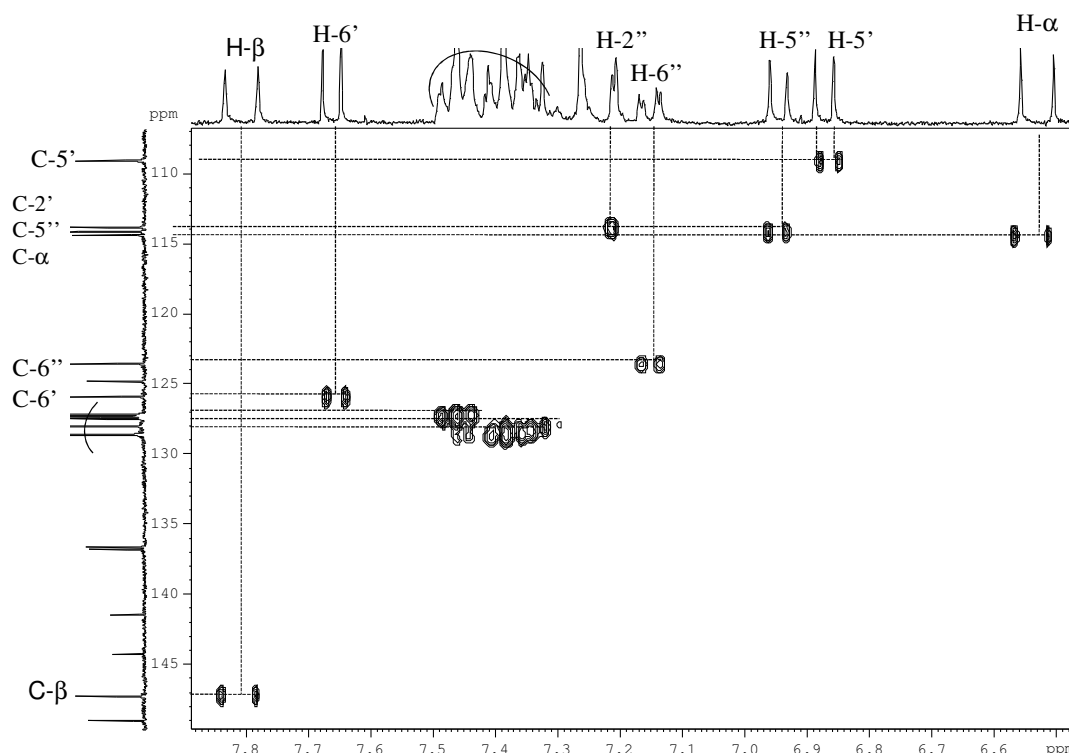
$\alpha$  em **14c** (6,38 ppm) também surge a menores valores de frequência quando comparado com o valor de desvio do mesmo próton nas outras acetofenonas **14d-f**.

Comparando os valores dos desvios químicos dos prótons aromáticos H-2'', H-5'' e H-6'', nas acetofenonas **14c-f**, verifica-se que a alteração do grupo alcóxido não tem influência significativa nestes valores.

Com o auxílio dos espectros bidimensionais de HSQC foi possível assinalar inequivocamente os sinais correspondentes à ressonância dos carbonos ligados a hidrogénios nas acetofenonas **14c-f**. Assim sendo, quando o anel A se encontra substituído nas posições C-4' e C-6' com grupos metóxido, acetofenona **14c**, a frequência de ressonância dos carbonos C-3' e C-5' surge, respectivamente, a  $\delta$  99,9 e 96,5 ppm (Figura 39). Para os compostos **14d-f** os sinais que surgem nos intervalos  $\delta$  109,0-110,5 e 125,8-125,9 ppm foram atribuídos à ressonância dos carbonos C-5' e C-6', respectivamente (Figura 40). Neste caso evidencia-se uma protecção na ressonância de C-5', por este carbono se encontrar em posição *orto* relativamente a um grupo dador de electrões e o carbono C-6' mais desprotegido estar sob influência do efeito mesomérico e anisotrópico desprotector do carbonilo.



**Figura 39** Espectro de HSQC de 2'-(3,4-dibenziloxicinamofloxi)-4',6'-dimetoxiacetofenona (**14c**).



**Figura 40** Espectro de HSQC de 2'-(3,4-dibenziloxycinamoíloxi)-3',4'-dimetoxiacetofenona (**14d**).

Para os compostos **14c-f** foi possível atribuir os valores de ressonância aos carbonos C-2'', C-5'' e C-6'' (anel B) nas respectivas gamas de valores  $\delta$  109,7-113,7, 110,9-114,0 e 123,2-123,5 ppm. Evidencia-se uma protecção nos dois primeiros carbonos, uma vez que estes se encontram em posição *orto* relativamente aos grupos alcóxido e por isso a sua ressonância sofre desvio para valores mais baixos de frequência (Figura 41).

Os carbonos C- $\alpha$  e C- $\beta$  surgem a  $\delta$  114,2-114,5 e 146,9-147,3 ppm, respectivamente. De salientar que a presença de substituintes metóxido (**14e-f**) ou benzilóxido (**14c-d**) nas posições C-3'' e C-4'' nos grupos cinamoíloxi, não provocam desvios significativos na frequência da ressonância destes carbonos, apenas uma protecção no carbono C- $\alpha$ . Esta protecção deve-se ao facto de o grupo cinamoíloxi possuir um substituinte dador de electrões em C-4', que exerce um efeito mesomérico protector no carbono C- $\alpha$ . De salientar que a ressonância dos carbonos C- $\beta$  apresentam valores de frequência mais elevados, relativamente aos C- $\alpha$ , uma vez que sofrem o efeito mesomérico desprotector do grupo carbonilo.

Por fim foi ainda possível identificar o sinal correspondente à ressonância do carbono C-2 das acetofenonas **14c-f** a  $\delta$  29,8-31,9 ppm.

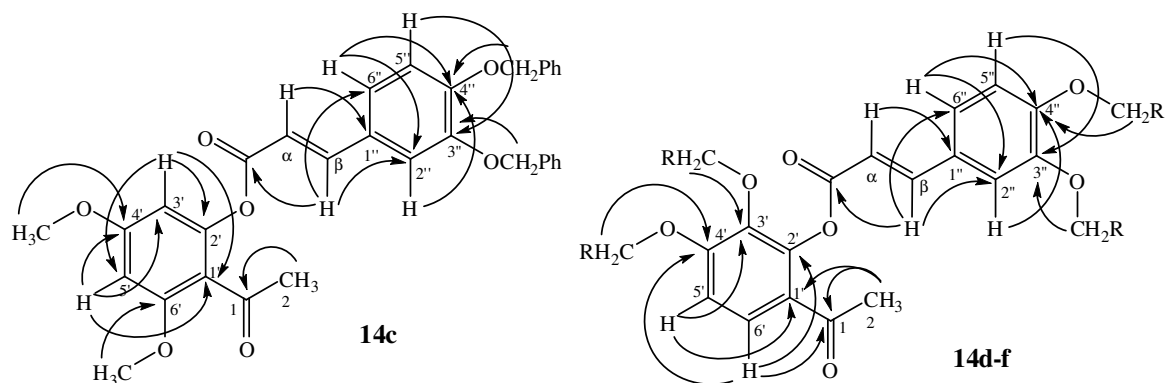


A atribuição dos valores de ressonância dos restantes carbonos no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  foi possível recorrendo à análise de espectros bidimensionais de HMBC.

No espectro de HMBC do composto **14c**, por exemplo, foi possível atribuir inequivocamente aos sinais que surgem a  $\delta$  162,1 e 160,0 ppm à ressonância dos carbonos C-4' e C-6', respectivamente, uma vez que se observa correlação entre estes sinais e os sinais dos prótons dos grupos metoxilo correspondentes. Neste mesmo composto, foi também possível atribuir o sinal que surge a  $\delta$  117,4 ppm ao carbono C-1', uma vez que este apresentava correlação com os prótons H-3' e H-5'. Ainda neste anel foi possível identificar o sinal correspondente ao carbono C-2' a  $\delta$  149,6 ppm por apresentar apenas correlação com o próton H-3'.

Outros sinais importantes são os que caracterizam o grupo 2'-cinamoíloxilo, como sejam os sinais correspondentes às ressonâncias dos carbonos C-3'' e C-4'' que foram identificados a valores de frequência de ressonância de  $\delta$  148,9 ppm e  $\delta$  151,4 ppm, respectivamente. O sinal do carbono C-3'' apresenta correlação com os sinais dos prótons H-5'' e prótons metilénicos do grupo benziloxilo em C-3'', e o carbono C-4'' apresenta correlação com o próton H-2'', com o próton H-6'' e com os prótons metilénicos do grupo benziloxilo em C-4''. A ressonância do carbono C-1'' foi atribuída ao sinal que surge a  $\delta$  127,5 ppm por apresentar correlação com o próton H- $\alpha$ . Por fim falta identificar no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a ressonância típica do carbono carbonílico da acetofenona (C-1) que surge a  $\delta$  199,7 ppm e do carbono carbonílico do grupo 2'-cinamoíloxilo a  $\delta$  165,3 ppm (Tabela 24 e Figura 41). Através do espectro de HMBC observa-se correlação entre o sinal do carbono C-1 e os prótons metílicos e correlação entre o sinal do carbono do grupo carbonilo (no grupo cinamoíloxilo) e o do próton H- $\beta$ .

Estas atribuições foram efetuadas de igual forma para os outros derivados tendo todas as atribuições sido suportadas pelos espectros de HMBC, tal como se pode observar através das conectividades apresentadas na Figura 41.



**Figura 41** Conectividades mais relevantes observadas nos espectros de HMBC das acetofenonas cinamoíladadas **14c** e **14d-f**.

**Tabela 24** Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 2'-cinamoíloxiacetofenonas **14c-f**.

Comp.	14c	14d	14e	14f
C-1	199,7	196,0	196,0	196,0
C-2	31,9	29,8	29,8	29,9
C-1'	117,4	124,7	124,8	125,1
C-2'	149,6	144,2	144,3	144,7
C-3'	99,9	141,4	141,5	140,8
C-4'	162,1	157,1	157,1	156,3
C-5'	96,5	109,0	109,0	110,5
C-6'	160,0	125,8	125,9	125,9
C=O	165,3	165,0	165,1	165,0
C- $\alpha$	114,5	114,3	114,2	114,2
C- $\beta$	146,9	147,1	147,3	147,2
C-1''	127,5	127,4	127,0	127,1
C-2''	113,7	113,7	109,7	109,7
C-3''	148,9	148,9	149,2	149,2
C-4''	151,4	151,4	151,5	151,5
C-5''	114,0	114,0	110,9	110,9
C-6''	123,4	123,5	123,3	123,2

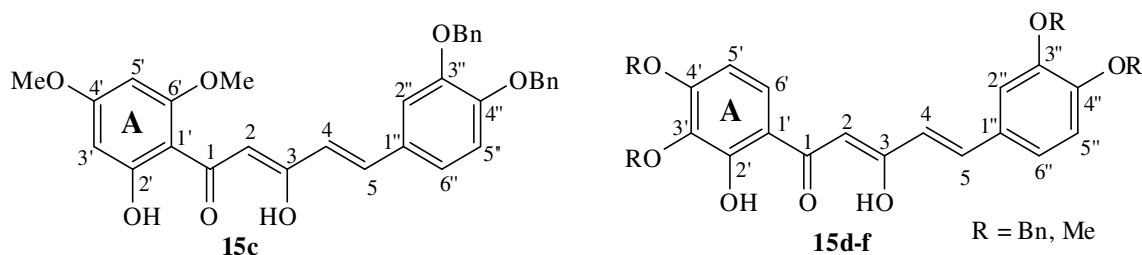
Efectuando uma análise comparativa dos valores dos desvios químicos obtidos para os carbonos nas duas famílias de acetofenonas cinamoíladadas estudadas também se destacam algumas variações nos seus valores de desvio químico, tal como se observou para os valores de desvio químico nos prótons.

Verifica-se uma desprotecção nos carbonos C-1 e C-2 no composto **14c** comparativamente aos compostos **14d-f**. Neste composto o grupo  $-\text{COCH}_3$  não deve estar no mesmo plano que o grupo fenilo na acetofenona, por motivos estéreos, mas num plano perpendicular a este. Assim não estará sob influência do efeito anisotrópico do anel benzénico, daí uma maior desprotecção destes carbonos C-1 e C-2.

A análise dos valores de desvio químico dos carbonos pertencentes ao anel A (C-1', C-2', C-4' e C-5') permite concluir que a presença de grupos metoxilo adjacentes (ou em posição *para*) a estes carbonos resulta num efeito protector na ressonância dos mesmos. Pela análise dos restantes valores da Tabela 24 verifica-se que as duas estruturas não possuem mais diferenças significativas em seus valores de desvios químicos (carbono carbonilo, C- $\alpha$ , C- $\beta$ , e todos os carbonos do anel B). Assim se conclui que as maiores diferenças de valores de desvios químicos dos carbonos pertencentes às estruturas **14c** e **14d-f** se encontravam no anel A, como seria de esperar.

### 2.3.1.2 Caracterização de 1,5-diaril-3-hidroxipenta-2,4-dien-1-onas

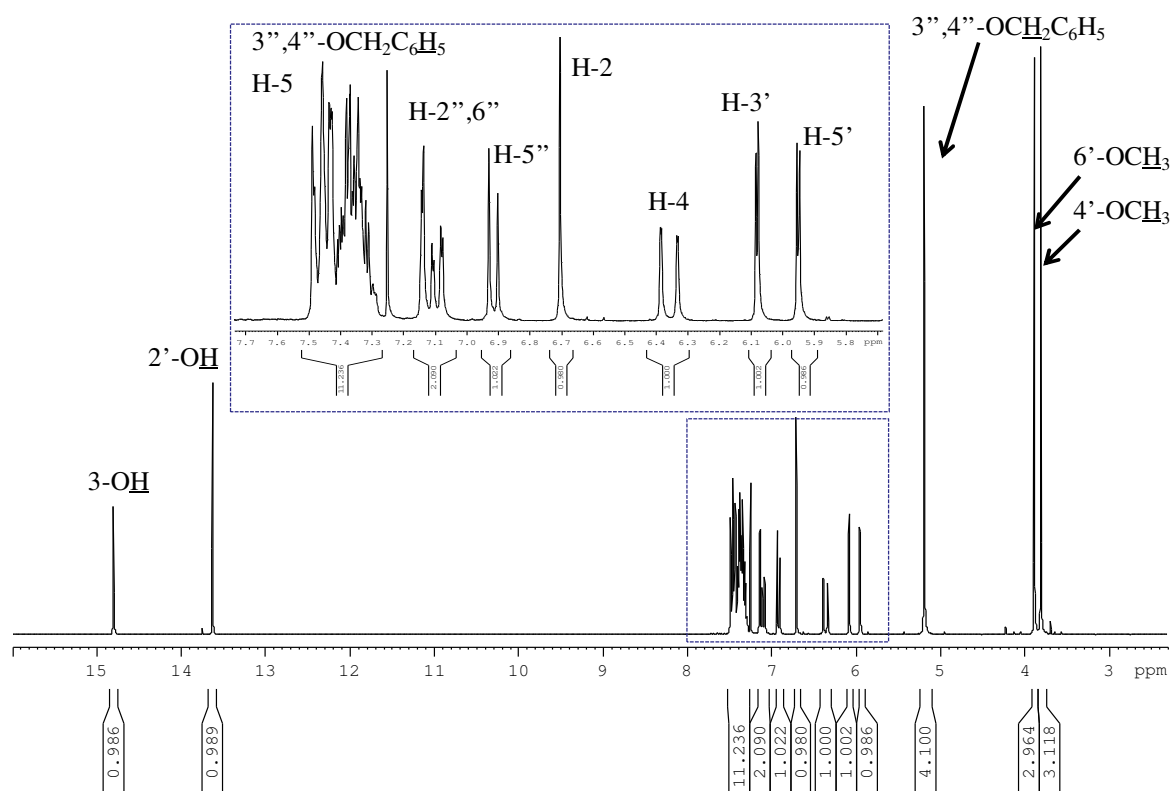
Nesta família de compostos também se efectuou uma subdivisão similar à efectuada anteriormente para as acetofenonas cinamoíladadas representada na Figura 42.



**Figura 42** Representação das 1,5-diaril-3-hidroxipenta-2,4-dien-1-onas **15c** e **15d-f**, evidenciando o padrão de substituição do anel A.

A análise dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de 1,5-diaril-3-hidroxipenta-2,4-dien-1-onas **15c-f**, em clorofórmio deuterado, revela que das estruturas tautoméricas possíveis temos exclusivamente a forma enólica. Isso é comprovado pelo aparecimento de dois singletos a

valores de frequência mais elevados, um que surge nas gamas  $\delta$  12,55-12,59 ppm para os compostos **15d-f** e a  $\delta$  13,63 ppm para o composto **15c** e o outro a  $\delta$  14,56-14,80 ppm (que por vezes pode surgir como duplete por acoplar a longa distância com H-2) que foram atribuídos às ressonâncias dos prótons do grupo 2'-OH e do grupo 3-OH, sendo apenas este último sinal característico da forma enólica. Os elevados valores de frequência destes sinais deve-se à desprotecção provocada pelas ligações em ponte de hidrogénio com o grupo carbonilo. Outro sinal que evidencia que se está na presença da forma enólica é o sinal em forma de singuleto que surge a  $\delta$  6,17-6,21 ppm para os compostos **15d-f** e a  $\delta$  6,70 ppm para o composto **15c** correspondente à ressonância do próton H-2. Na Figura 43 apresenta-se, como exemplo, o espectro da 1,5-diaril-3-hidroxipenta-2,4-dien-1-onas **15c**.



**Figura 43** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 1,5-diaril-3-hidroxipenta-2,4-dien-1-ona **15c**.

Destacam-se ainda os sinais correspondentes à ressonância dos prótons H-4 e H-5, que geralmente surgem na forma de dupletos a  $\delta$  6,36-6,46 ppm (apenas sob a forma de duplo duplete para **15c**) e a  $\delta$  7,46-7,59 ppm, respectivamente. A constante de acoplamento

deste sistema insaturado ( $J$  15,7 - 15,9 Hz) permite-nos confirmar a configuração *trans* desta dupla ligação. Também é observável o efeito mesomérico desprotector do grupo carbonilo em relação ao próton H-5, uma vez que apresenta valores de desvio químico muito superiores aos do próton H-4.

Como já foi referido anteriormente, para as acetofenonas **14c-f**, na zona aromática podem ainda ser identificados os prótons característicos do anel A e do anel B, com iguais multiplicidades. No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **15c** podem ser identificados os sinais correspondentes aos prótons do anel A, os prótons H-3' e H-5', sob a forma de duplete ( $J$  2,4 Hz) a  $\delta$  6,08 e 5,95 ppm, respectivamente. Relativamente aos valores apresentados pelos mesmos prótons nas acetofenonas cinamoíladadas, poderá dizer-se que estes se encontram mais protegidos nas 1,5-diaril-3-hidroxipenta-2,4-dien-1-onas. A única alteração verificada foi ao nível da substituição de um grupo éster em C-2' por um grupo hidroxilo, confirmando-se assim que o grupo hidroxilo exerce um maior efeito protector sobre estes prótons, deslocando os seus valores de desvio químico para menores valores de frequência. No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  dos compostos **15d-f** podem ser identificados, sob a forma de dois dupletos, os sinais correspondentes aos prótons do anel A, os prótons H-5' e H-6', a  $\delta$  6,49-6,51 e 7,46-7,48 ppm, possuindo uma constante de acoplamento de  $J$  9,1-9,2 Hz. Confirma-se, como já se tinha verificado para as acetofenonas cinamoíladadas, que o próton H-6' se encontra mais desprotegido devido ao efeito mesomérico e desprotector do grupo carbonilo. Comparando os valores de desvio químico entre as duas famílias de compostos observa-se uma protecção igualmente como a observada para os prótons referidos anteriormente. Os restantes sinais no espectro correspondem aos sinais dos prótons do anel B das 1,5-diaril-3-hidroxipenta-2,4-dien-1-onas **15c-f** atribuídos às ressonâncias de H-2'', H-5'' e H-6''. Estes sinais possuem desvios químicos, multiplicidades e constantes de acoplamento dentro das esperadas, não se observando alteração do desvio químico por alteração dos grupos alcóxido (Tabela 25). De realçar que estes prótons possuem desvios químicos similares aos apresentados pelas acetofenonas cinamoíladadas, apresentando-se ligeiramente desprotegidos.

Nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  dos compostos **15c-f**, pode-se identificar por fim, na zona de menores valores de frequência, os sinais correspondentes à ressonância dos prótons dos grupos metóxido, em forma de singuleto, a  $\delta$  3,81-3,95 ppm, e os prótons metilénicos dos grupos benzilo que surgem a cerca de  $\delta$  5,11-5,21 ppm (Figura 43).

O assinalamento dos sinais correspondentes às ressonâncias dos prótons do anel A e B foi possível recorrendo, por vezes, à análise dos espectros de HSQC e HMBC (Tabela 25).

**Tabela 25** Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^1\text{H}$  de 1,5-diaril-3-hidroxipenta-2,4-dien-1-onas **15c-f**.

Comp.	15c	15d	15e	15f
<b>H-2</b>	6,70 s	6,18 s	6,21 s	6,17 s
<b>3-OH</b>	14,80 d <i>J</i> 1,0 Hz	14,56 s	14,58 d <i>J</i> 0,7 Hz	14,60 s
<b>H-4</b>	6,36 dd <i>J</i> 15,7 e 1,0 Hz	6,38 d <i>J</i> 15,9 Hz	6,46 d <i>J</i> 15,9 Hz	6,43 d <i>J</i> 15,7 Hz
<b>H-5</b>	7,46 d <i>J</i> 15,8 Hz	7,52 d <i>J</i> 15,9 Hz	7,59 d <i>J</i> 15,9 Hz	7,57 d <i>J</i> 15,7 Hz
<b>2'-OH</b>	13,63 s	12,55 s	12,58 s	12,59 s
<b>H-3'</b>	6,08 d <i>J</i> 2,4 Hz	<b>OMe</b>	<b>OMe</b>	<b>OBn</b>
<b>H-4'</b>	<b>OMe</b>	<b>OMe</b>	<b>OMe</b>	<b>OBn</b>
<b>H-5'</b>	5,95 d <i>J</i> 2,4 Hz	6,50 d <i>J</i> 9,2 Hz	6,51 d <i>J</i> 9,2 Hz	6,49 d <i>J</i> 9,1 Hz
<b>H-6'</b>	<b>OMe</b>	7,46 d <i>J</i> 9,2 Hz	7,48 d <i>J</i> 9,2 Hz	7,25-7,51 m -
<b>H-2''</b>	7,14 d <i>J</i> 1,9 Hz	7,15 d <i>J</i> 1,9 Hz	7,08 d <i>J</i> 1,9 Hz	7,06 s
<b>H-3''</b>	<b>OBn</b>	<b>OBn</b>	<b>OMe</b>	<b>OMe</b>
<b>H-4''</b>	<b>OBn</b>	<b>OBn</b>	<b>OMe</b>	<b>OMe</b>
<b>H-5''</b>	6,91 d <i>J</i> 8,3 Hz	6,94 d <i>J</i> 8,3 Hz	6,90 d <i>J</i> 8,3 Hz	6,88 d <i>J</i> 8,3 Hz
<b>H-6''</b>	7,09 dd <i>J</i> 8,3 e 1,9 Hz	7,11 dd <i>J</i> 8,3 e 1,9 Hz	7,15 dd <i>J</i> 8,3 e 1,9 Hz	7,13 d <i>J</i> 8,3 Hz

Efectuando uma análise comparativa entre os valores de desvio químico dos prótons nos compostos **15c-f**, Tabela 25, verificam-se novamente alterações nos valores de desvio químico entre os compostos **15c** e **15d-f**. O próton H-2 encontra-se consideravelmente mais desprotegido em **15c** do que em **15d-f**. Esta situação deve-se ao facto do próton H-2 em **15c** estar sob influência do oxigénio do grupo metoxilo em C-6', o que provoca uma acentuada desprotecção no seu valor de desvio químico, caso que já não acontece em **15d-f**. Verifica-se que em **15c** o próton do grupo 2'-OH se encontra bastante

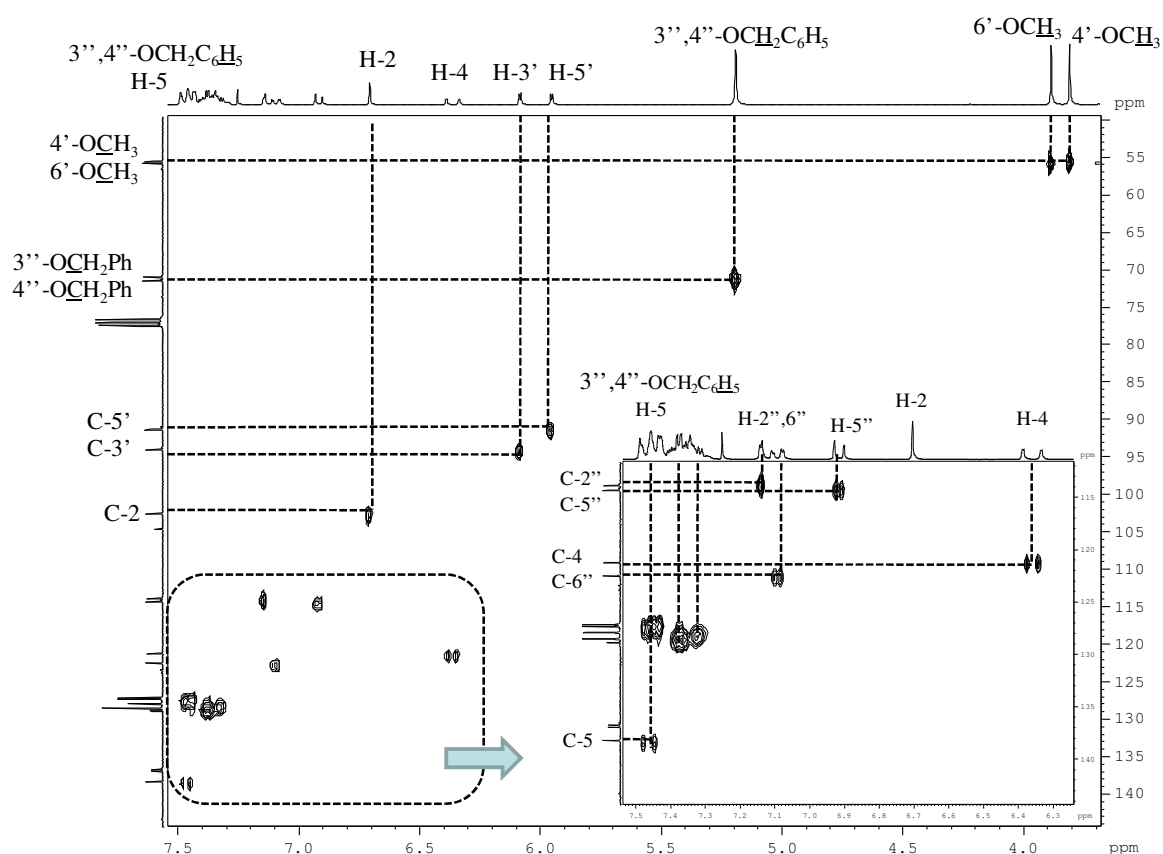
mais desprotegido quando comparado com os restantes compostos **15d-f**. Este facto deve-se ao anel A possuir grupos dadores de electrões que permitem que o grupo carbonilo fique com maior densidade electrónica, o que provoca um fortalecimento da ponte de hidrogénio com o protão do grupo 2'-OH.

Através da análise dos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  das 1,5-diaril-3-hidroxipenta-2,4-dien-1-onas **15c-f** facilmente se identificaram os sinais correspondentes à ressonância:

- dos carbonos dos grupos metoxilo, a  $\delta$  55,5-56,1 ppm, verificando-se que os carbonos dos grupos metoxilo em C-3' surgem a  $\delta$  60,7 ppm para os compostos **15d** e **15e**; este facto deve-se ao impedimento estérico que estes grupos metoxilo estão sujeitos (possuem dois grupos substituintes adjacentes) não se encontrando sobre influência do efeito anisotrópico do anel benzénico ao qual se encontram ligados (este efeito será posteriormente abordado nas (*E*)-polialcoxi-2-estirilcromonas).
- dos carbonos metilénicos dos grupos benziloxilo, a  $\delta$  70,9-71,4 ppm para os compostos **15c-f**, destacando-se o valor de desvio deste carbono no grupo benziloxilo em C-3' para o composto **15f** a  $\delta$  74,4 ppm; a justificação é a mesma que foi dada anteriormente para o metoxilo em C-3' sendo que, neste caso, como o grupo benziloxilo é mais volumoso que o metoxilo observa-se uma maior desprotecção. no seu valor de desvio químico. Este carbono está sob menos influência do campo de protecção do grupo benzénico uma vez que se deve estar mais constrangido em termos estéreos.
- do carbono carbonílico (C-1), a  $\delta$  193,6-194,7 ppm, apresentando-se como o carbono mais desprotegido;
- do carbono ao qual se encontra ligado o grupo 3-hidroxilo (C-3), a  $\delta$  173,6-173,9 ppm;
- do carbono ao qual se encontra ligado o grupo 2'-hidroxilo (C-2'), a  $\delta$  167,1 ppm para o composto **15c** e a  $\delta$  157,2-157,6 ppm para os compostos **15d-f**. De referir que a presença do grupo 3'-metoxilo em posição *orto* relativamente ao carbono C-2', provoca alteração dos valores de frequência de ressonância deste carbono para menores valores nos compostos **15d-f**.

Recorrendo ao espectro de HSQC (Figura 44) foi também possível identificar a ressonância do carbono C-2 a  $\delta$  102,6 ppm para o composto **15c** e a  $\delta$  96,4 ppm para os

compostos **15d-f**. Observa-se uma desprotecção no carbono C-2, uma vez que sofre influência do oxigénio pertencente ao grupo metoxilo em C-6', deslocando o seu valor de desvio químico para maiores valores de frequência. Também se identificaram as ressonâncias dos carbonos C-4 e C-5, a  $\delta$  120,0-121,2 e 138,2-139,2 ppm, respectivamente. Como seria de esperar o valor de desvio químico de C-5 é superior pois encontra-se sob o efeito mesomérico desprotector do grupo carbonilo.



**Figura 44** Espectro de HSQC de 1,5-diaril-3-hidroxi-2,4-pentadien-1-ona **15c** e expansão.

Foi ainda possível identificar os sinais correspondentes à ressonância dos carbonos ligados a hidrogénios do anel A, que apresentam desvios característicos consoante a posição dos substituintes. As ressonâncias dos carbonos C-3' e C-5' no derivado 4',6'-dissubstituído **15c** surgem a menores valores de frequência, aparecendo o sinal de C-3' a  $\delta$  94,0 ppm e C-5' a  $\delta$  91,3 ppm. Facto justificado pela presença de grupos protectores adjacentes a estes carbonos, que os protegem. Nos compostos **15d-f** as ressonâncias dos carbonos C-5' e C-6' surgem a  $\delta$  103,0-104,6 e 124,5-124,6 ppm, respectivamente. Mais



uma vez o valor de C-6' encontra-se mais desprotegido devido ao facto de estar sob influência do efeito anisotrópico e mesomérico desprotector do grupo carbonilo.

A identificação dos restantes sinais do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  foi efectuada recorrendo à análise do espectro de HMBC. Para o composto **15c**, a  $\delta$  104,6 ppm, surge um sinal que apresenta correlação com os prótons H-3' e H-5', atribuindo-se inequivocamente este sinal à ressonância do carbono C-1'. Para os compostos **15d-f** este sinal surge a  $\delta$  114,3-114,4 ppm, pois verifica-se correlação entre este e o sinal do próton H-5', sendo assim atribuída inequivocamente a ressonância de C-1' a este sinal. Os carbonos quaternários possuindo grupos substituintes também foram identificados como referido anteriormente para as acetofenonas. No caso dos compostos **15d-f**, o sinal de C-3' apresenta correlação com o do próton H-5'. Para o composto **15c** os sinais a  $\delta$  165,4 e 161,8 ppm foram atribuídos aos carbonos C-4' e C-6'. Neste caso verifica-se o efeito mesomérico do grupo carbonilo a desproteger a ressonância de C-4'. Para os compostos **15d-f** os sinais a  $\delta$  136,1-136,9 e 157,4-158,1 ppm foram atribuídos aos carbonos C-3' e C-4', respectivamente. Neste caso o carbono C-4' também sofre o efeito mesomérico desprotector do grupo carbonilo, desprotegendo-o relativamente ao carbono C-3'. A  $\delta$  167,1 ppm e  $\delta$  157,2-157,6 ppm surgem os valores de ressonância do carbono C-2' nos compostos **15c** e **15d-f**, respectivamente. A atribuição inequívoca deste carbono foi possível uma vez que este sinal apresenta correlação, no espectro de HMBC, com o próton do grupo hidroxilo, e nos compostos **15d-f** também com o próton H-6'.

As ressonâncias dos carbonos C-1 e C-3, que já tinham sido atribuídas pelos seus característicos valores facilmente identificáveis no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , foram novamente confirmadas através da análise do espectro de HMBC.

A ressonância dos carbonos quaternários pertencentes ao anel B das 1,5-diaril-3-hidroxipenta-2,4-dien-1-onas **15c-f** varia de forma análoga à ressonância dos carbonos do anel B das 2'-cinamofloxiacetofenonas **14c-f**. Como já se efectuou anteriormente uma análise exaustiva destes assinalamentos, torna-se desnecessário qualquer outro tipo de abordagem sobre este estudo. Os valores de ressonância dos carbonos pertencentes às 1,5-diaril-3-hidroxi-2,4-pentadien-1-onas **14c-f** estão apresentados na Tabela 26.

**Tabela 26** Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 1,5-diaril-3-hidroxipenta-2,4-dien-1-onas **15c-f**.

Comp.	15c	15d	15e	15f
C-1	193,6	194,7	194,7	194,6
C-2	102,6	96,4	96,4	96,4
C-3	173,6	173,8	173,9	173,9
C-4	121,2	120,2	120,0	120,0
C-5	138,2	139,2	139,4	139,3
C-1'	104,6	114,3	114,4	114,4
C-2'	167,1	157,2	157,2	157,4 ou 157,6
C-3'	94,0	136,9	136,8	136,1
C-4'	165,4	158,1	158,0	157,4 ou 157,6
C-5'	91,3	103,0	103,0	104,6
C-6'	161,8	124,6	124,6	124,5
C-1''	128,9	127,3	128,1	127,8
C-2''	113,7	113,7	109,5	109,5
C-3''	148,9	149,0	149,2	149,2
C-4''	151,4	150,9	150,9	150,9
C-5''	114,0	114,4	111,1	111,1
C-6''	123,4	122,7	122,4	122,4

Efectuando uma análise comparativa dos valores de desvio químico apresentados na Tabela 26, para cada valor de desvio químico correspondente a cada carbono, verificam-se algumas variações entre os compostos. A primeira variação que realça no início da tabela é o valor do desvio químico do carbono C-2 que se apresenta mais desprotegido em **15c** do que em **15d-f**, facto este que se deve à sua proximidade com o oxigénio do grupo 6'-metoxilo que desprotege este carbono.

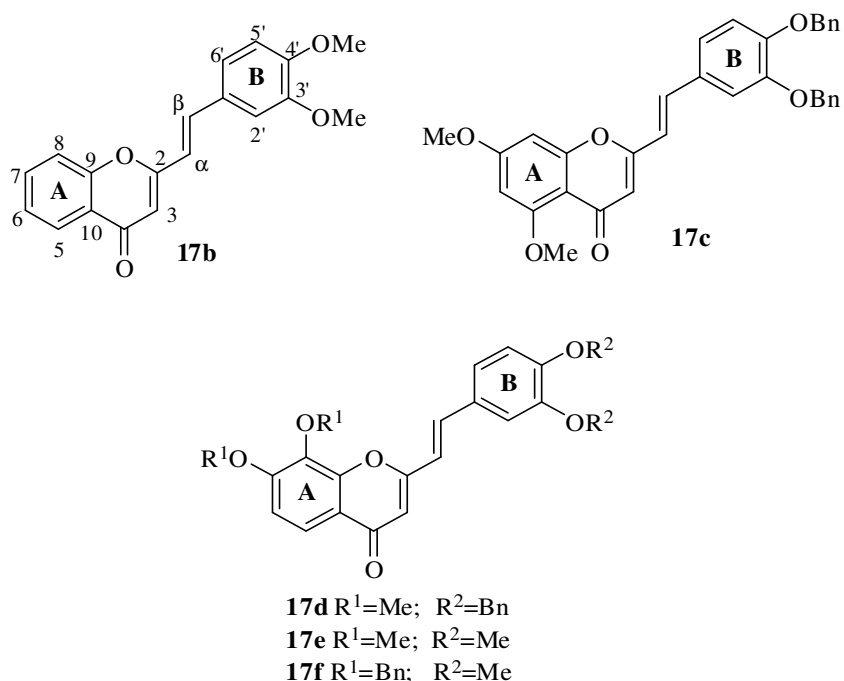
A protecção observada na ressonância do carbono C-1' no composto **15c** deve-se à existência de grupos dadores de electrões nas posições *orto* adjacentes e posição *para*, situação que não se verifica para os compostos **15d-f**. No caso do carbono C-2' observa-se uma desprotecção deste carbono no composto **15c**, uma vez mais por este não estar sob influência de grupos substituintes dadores de electrões comparativamente aos compostos **15d-f**. O carbono C-4' encontra-se mais desprotegido em **15c** do que em **15d-f**, o que se justifica pela presença do grupo carbonilo em *para* e por não possuir grupos dadores de electrões em posições *orto*, como se verifica para **15d-f**.

No anel B das 1,5-diaril-3-hidroxi-2,4-pentadien-1-onas **15c-f** são observáveis diferenças nos valores de desvio químico dos carbonos C-2'' e C-5'', para menores valores

de frequência, nos compostos **15e-f** comparativamente aos compostos **15c-d**. Tal diferença pode dever-se a uma protecção provocada nestes carbonos pela presença de grupos metoxilo relativamente aos grupos benziloxilo.

### 2.3.1.3 Caracterização de (*E*)-polialcoxi-2-estirilcromonas

Os compostos da família (*E*)-polialcoxi-2-estirilcromonas **17**, derivadas das 1,5-diaril-3-hidroxipenta-2,4-dien-1-onas **15**, foram agrupados em três subgrupos como se apresenta na Figura 45, tendo em consideração o padrão de substituição no anel A.

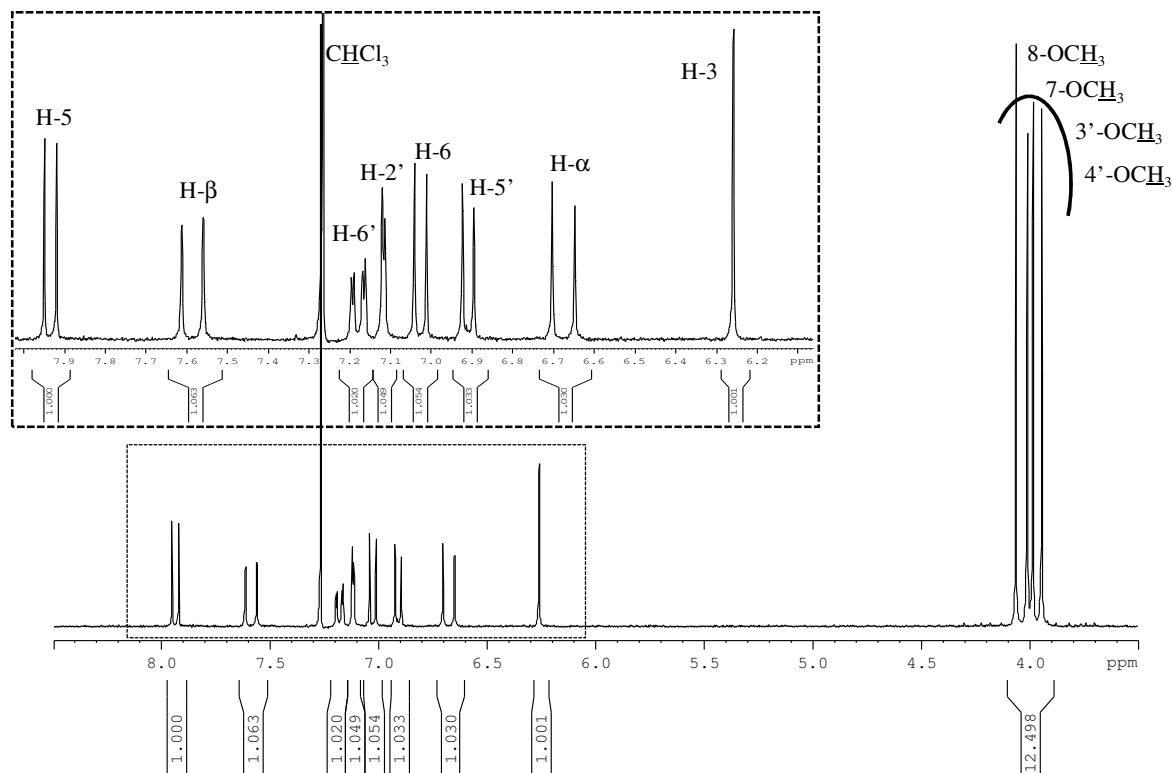


**Figura 45** Representação das (*E*)-polialcoxi-2-estirilcromonas **17b**, **17c** e **17d-f**.

Os espectros de RMN de  $^1H$  de (*E*)-(benziloxi e/ou metoxi)-2-estirilcromonas **17b-f** (Figura 46) apresentam alguns sinais característicos (Tabela 27), para além de outros muito similares aos intermediários 1,5-diaril-3-hidroxipenta-2,4-dien-1-onas **15**, tais como:

- um sinal em forma de singuleto, a  $\delta$  6,14-6,31 ppm, correspondente à ressonância do próton H-3;

- dois sinais em forma de dupletos que correspondem à ressonância dos prótons vinílicos H- $\alpha$  e H- $\beta$ , surgindo a desvios químicos muito diferentes: o próton H- $\alpha$  a  $\delta$  6,48-6,68 ppm e o próton H- $\beta$  a  $\delta$  7,31-7,59 ppm. Esta diferença nos desvios químicos é o resultado do efeito mesomérico do grupo carbonilo, daí que o próton H- $\beta$  esteja mais desprotegido e consequentemente a sua ressonância surja a maiores valores de frequência.



**Figura 46** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de (*E*)-3',4',7,8-tetrametoxi-2-estirilcromona **17e** e expansão.

São observáveis os sinais correspondentes às ressonâncias dos prótons pertencentes ao anel A da estrutura cromona, o número de prótons existente neste anel e a sua multiplicidade, bem como o desvio químico varia dentro dos três subgrupos apresentados. Assim passa-se a analisar cada caso isoladamente. No composto **17b** o anel A não possui substituintes, logo surgem no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  os sinais correspondentes à ressonância de quatro prótons, que são bem característicos neste tipo de compostos. Assim, sob a forma de duplo duplete, a  $\delta$  8,20 ppm, surge o sinal do próton H-5, possuindo constantes de acoplamento de  $J$  7,7 e 1,7 Hz. Este próton acopla a três ligações com o próton H-6 e a quatro ligações com o próton H-7. O próton H-6 surge como duplo duplete

(largo) a  $\delta$  7,39 ppm, com valores de constante de  $J$  7,7 e 7,2 ppm, por possuir acoplamento vicinal com o próton H-5 e com o próton H-7. O sinal do próton H-7 surge como o duplo duplete de dupletos mais desprotegido, a  $\delta$  7,80 ppm, pois sofre efeito mesomérico desprotector do grupo carbonilo. Os valores das constantes são  $J$  8,5, 7,2 e 1,7 Hz, uma vez que possui acoplamento vicinal com os prótons H-6 e H-8 e acoplamento a longa distância com o próton H-5. O próton H-8 surge como duplete (largo), a  $\delta$  7,52 ppm, e possui uma constante de acoplamento de 8,5 Hz por acoplar a três ligações com o próton H-7.

Para o composto **17c** surgem sob a forma de dupletos os sinais correspondentes à ressonância dos prótons H-6 e H-8, a  $\delta$  6,35 e 6,53 ppm, respectivamente. A sua constante de acoplamento é de 1,8 Hz. O próton H-6 surge mais protegido devido ao efeito protector dos dois grupos metoxilo adjacentes.

Para os compostos **17d-f** surgem os sinais correspondentes à ressonância de H-5 e H-6 sob a forma de duplete, a  $\delta$  7,90-7,93 e 7,02-7,07 ppm, respectivamente. O valor da constante de acoplamento é de 9,0 Hz, por ser um acoplamento vicinal. O sinal do próton H-5 encontra-se a valores de desvios químicos mais elevados devido ao efeito anisotrópico e mesomérico desprotector do grupo carbonilo.

Não se fará referência aos prótons pertencentes ao anel B, uma vez que estes apresentam desvios químicos e multiplicidades similares às apresentadas pelos prótons análogos nos compostos referidos anteriormente (Tabela 27).

Os sinais dos prótons pertencentes aos grupos metoxilo e aos prótons metilénicos nos grupos benziloxilo surgem sob a forma de singuleto a  $\delta$  3,91-4,06 ppm e  $\delta$  5,21-5,28 ppm, respectivamente.

**Tabela 27** Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^1\text{H}$  de (*E*)-polialcoxi-2-estirilcromonas **17b-f**.

Comp.	17b	17c	17d	17e	17f
<b>H-3</b>	6,31 s -	6,14 s -	6,23 s -	6,26 s -	6,20 s -
<b>H-5</b>	8,20 dd <i>J</i> 7,7 e 1,7 Hz	<b>OMe</b>	7,92 d <i>J</i> 9,0 Hz	7,93 d <i>J</i> 9,0 Hz	7,90 d <i>J</i> 9,0 Hz
<b>H-6</b>	7,39 dd <i>J</i> 7,7 e 7,2 Hz	6,35 d <i>J</i> 1,8 Hz	7,02 d <i>J</i> 9,0 Hz	7,03 d <i>J</i> 9,0 Hz	7,07 d <i>J</i> 9,0 Hz
<b>H-7</b>	7,80 ddd <i>J</i> 8,5, 7,2 e 1,7 Hz	<b>OMe</b>	<b>OMe</b>	<b>OMe</b>	<b>OBn</b>
<b>H-8</b>	7,52 d <i>J</i> 8,5 Hz	6,53 d <i>J</i> 1,8 Hz	<b>OMe</b>	<b>OMe</b>	<b>OBn</b>
<b>H-<math>\alpha</math></b>	6,66 d <i>J</i> 16,0 Hz	6,48 d <i>J</i> 16,0 Hz	6,58 d <i>J</i> 16,0 Hz	6,68 d <i>J</i> 15,9 Hz	6,60 d <i>J</i> 15,9 Hz
<b>H-<math>\beta</math></b>	7,56 d <i>J</i> 16,0 Hz	7,31-7,49 m -	7,52 d <i>J</i> 16,0 Hz	7,59 d <i>J</i> 15,9 Hz	7,44 d <i>J</i> 15,9 Hz
<b>H-2'</b>	7,11 d <i>J</i> 1,9 Hz	7,14 d <i>J</i> 2,0 Hz	7,19 d <i>J</i> 1,9 Hz	7,12 d <i>J</i> 2,0 Hz	6,98 d <i>J</i> 1,9 Hz
<b>H-3'</b>	<b>OMe</b>	<b>OBn</b>	<b>OBn</b>	<b>OMe</b>	<b>OMe</b>
<b>H-4'</b>	<b>OMe</b>	<b>OBn</b>	<b>OBn</b>	<b>OMe</b>	<b>OMe</b>
<b>H-5'</b>	6,91 d <i>J</i> 8,3 Hz	6,94 d <i>J</i> 8,3 Hz	6,95 d <i>J</i> 8,4 Hz	6,91 d <i>J</i> 8,3 Hz	6,88 d <i>J</i> 8,3 Hz
<b>H-6'</b>	7,17 dd <i>J</i> 8,3 e 1,9 Hz	7,09 d largo <i>J</i> 8,3 Hz	7,13 dd <i>J</i> 8,3 e 1,9 Hz	7,18 dd <i>J</i> 8,3 e 2,0 Hz	7,03 dd <i>J</i> 8,3 e 1,9 Hz

A análise dos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  das (benziloxi e/ou metoxi)-2-estirilcromonas **17b-f** permite-nos identificar inequivocamente:

- os sinais correspondentes à ressonância dos carbonos  $-\underline{\text{CH}}_2$  dos grupos benziloxilo a  $\delta$  71,0-71,5 ppm; destacando-se apenas o sinal correspondente à ressonância destes prótons quando este grupo se encontra ligado ao carbono C-8, sofrendo desprotecção, o que se pode observar pelo seu valor de desvio químico ( $\delta$  75,8 ppm). Este facto pode dever-se à falta de coplanaridade existente entre o anel do grupo benziloxilo em C-8 e o anel A da cromona. Desta forma não sofre desprotecção devido ao efeito anisotrópico do anel da cromona.
- os sinais correspondentes à ressonância dos carbonos dos grupos metoxilo surgem a  $\delta$  55,7-56,4 ppm; destacando-se o sinal correspondente à ressonância destes carbonos quando este grupo se encontra ligado ao carbono C-8 em **17d-e**, sofrendo desprotecção, o que se pode observar pelo seu valor de desvio químico ( $\delta$  61,6 ppm). Este facto também se deve à falta de coplanaridade entre este grupo metoxilo e o anel A da cromona. Desta

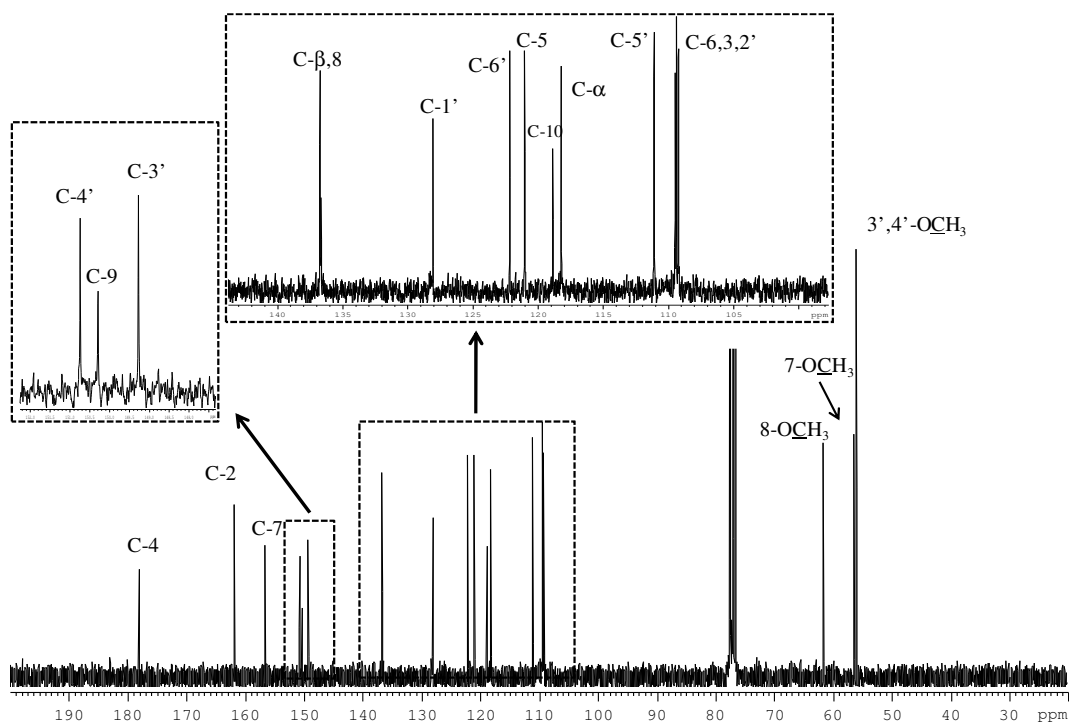
forma, como foi referido anteriormente, como o carbono do grupo metoxilo em C-8 poderá não estar sob influência do efeito anisotrópico do anel benzénico da cromona este surge a valores de desvio químico superiores aos valores dos carbonos dos restantes metoxilos.

- os sinais correspondentes à ressonância do carbono carbonílico (C-4) os quais surgem a valores elevados de frequência ( $\delta$  177,7-178,4 ppm) (Tabela 28).

A atribuição dos restantes carbonos protonados foi efectuada recorrendo a estudos de correlação espectroscópica heteronuclear (HSQC,  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ ) identificando-se assim mais sinais em seus espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  (exemplo na Figura 47). Desta forma assinalou-se:

- o sinal correspondente à ressonância de C-3 a  $\delta$  109,4-111,7 ppm;
- os sinais correspondentes à ressonância de C- $\alpha$  e de C- $\beta$  a  $\delta$  117,9-118,4 e 135,4-136,9 ppm, respectivamente. O elevado valor de frequência de ressonância do C- $\beta$  deve-se ao efeito mesomérico desprotector do grupo carbonilo.

Para os vários subgrupos de compostos foram ainda identificados os carbonos protonados pertencentes ao anel A, isto é, dos carbonos C-5, C-6, C-7 e C-8, dependendo dos casos.



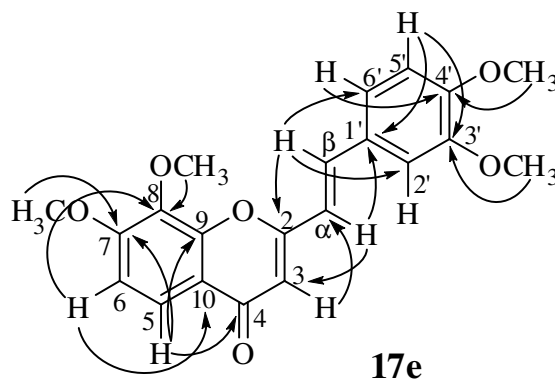
**Figura 47** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da (*E*)-polialcoxi-2-estirilcromona **17e** e expansões.

A presença de grupos substituintes como o benziloxilo, torna o espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  mais complexo, logo o assinalamento dos sinais correspondentes às ressonâncias dos carbonos do anel B apresenta-se mais complicado. Os diferentes espectros de HSQC e HMBC permitiram identificar de uma forma inequívoca a ressonância desses carbonos aromáticos (Tabela 28).

Através da análise de espectros de HSQC e HMBC (Figura 48) foi possível identificar os carbonos quaternários:

- C-2, a  $\delta$  159,4-162,0 ppm (identificado através da conectividade apresentada entre o sinal deste carbono e as dos prótons H- $\beta$  e H-3);
- C-9:  
 Substituição em C-7,8: a  $\delta$  150,3-150,5 ppm (**17d-f**);  
 Substituição em C-5,7: a  $\delta$  159,6 ppm (**17c**);  
 Sem substituição no anel A: a  $\delta$  156,0 ppm (**17b**);
- C-10:  
 Substituição em C-7,8: a  $\delta$  118,8-119,1 ppm (**17d-f**);  
 Substituição em C-5,7: a  $\delta$  109,4 ppm (**17c**);  
 Sem substituição no anel A: a  $\delta$  124,1 ppm (**17b**);

Este último carbono referido (C-10) é fortemente afectado pelo tipo de substituição presente no anel A. Assim, a ressonância deste carbono sofre desvios para menores valores de frequência quando os substituintes metoxilo se encontram nas posições C-5 e C-7 relativamente aos compostos substituídos com grupos alcoxilos nas posições C-7 e C-8. Este facto deve-se ao efeito protector exercido no carbono C-10 pelos grupos metoxilos em **17c**, uma vez que estes se encontram em posição *orto* e em posição *para*.



**Figura 48** Conectividades mais relevantes observadas nos espectros de HMBC da (*E*)-tetrametoxi-2-estirilcromona **17e**.



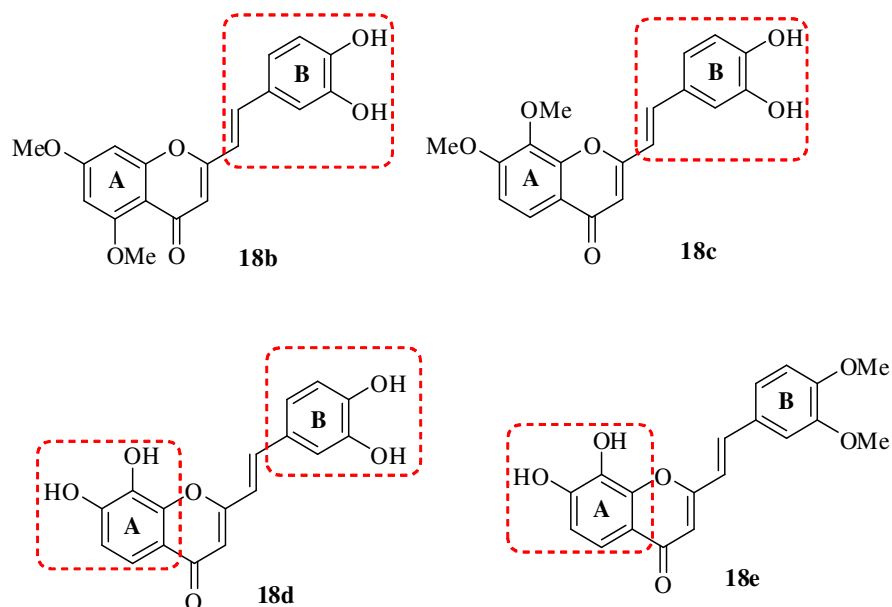
**Tabela 28** Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^{13}\text{C}$  de (*E*)-polialcoxi-2-estirilcromonas **17b-f**.

Comp.	17b	17c	17d	17e	17f
C-2	162,0	159,4	161,8	161,8	161,7
C-3	110,0	111,7	109,5 ou 109,4	109,4	109,5
C-4	178,4	177,7	178,0	178,0	178,0
C-5	125,6	160,9	121,0	121,0	121,0
C-6	124,9	95,9	109,5 ou 109,4	109,5	111,2
C-7	133,6	164,0	156,6	156,6	155,9
C-8	117,7	92,7	136,7	136,6	137,3
C-9	156,0	159,6	150,3	150,3	150,5
C-10	124,1	109,4	118,8	118,8	119,1
C- $\alpha$	118,0	118,1	118,4	118,2	117,9
C- $\beta$	136,8	135,4	136,6	136,7	136,9
C-1'	128,0	128,8	128,4	128,1	128,0
C-2'	109,2	113,3	113,4	109,2	109,3
C-3'	150,8	149,1	149,1	149,3	149,2
C-4'	149,3	150,5	150,7	150,7	150,7
C-5'	111,1	114,4	114,4	111,1	111,1
C-6'	122,1	122,1	122,5	122,2	122,0

As diferenças mais significativas que se observam ocorrem, como já foi referido, devido à presença de grupos alcóxido que protegem certos carbonos comparativamente a aos carbonos na estrutura que não possui estes grupos substituintes. Outros carbonos encontram-se mais desprotegidos, devido ao padrão de substituição que apresentam. Estes dados não serão abordados em pormenor uma vez que já foram referenciados anteriormente para compostos precursores.

#### 2.3.1.4 Caracterização de (*E*)-poli-hidroxi-2-estirilcromonas

A caracterização por espectroscopia de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  das (*E*)-poli-hidroxi-2-estirilcromonas **18b-e** foi efectuada apenas para os quatro compostos apresentados na Figura 49, não se tendo incluído o composto **18a** uma vez que a sua caracterização já se encontra descrita na literatura.<sup>82</sup>



**Figura 49** Representação das (*E*)-poli-hidroxi-2-estirilcromonas **18b-e**.

A principal característica de um espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de uma (*E*)-poli-hidroxi-2-estirilcromona **18b-e** é, como seria de esperar, os sinais em forma de singuleto correspondentes às ressonâncias dos prótons dos grupos hidroxilos, que surgem a  $\delta$  9,20-10,20 ppm (Figura 50). A frequência de ressonância dos sinais varia com a posição do grupo hidroxilo no esqueleto da (*E*)-poli-hidroxi-2-estirilcromona **18b-e** (Tabela 29), sendo que os prótons dos grupos hidroxilo em C-7 apresentam valores de desvio químico mais elevados,  $\delta$  ~10,2 ppm, devido ao efeito mesomérico desprotector do grupo carbonilo. No anel B o próton que se encontra mais desprotegido é o do grupo hidroxilo em C-4', que também sofre efeito mesomérico desprotector do grupo carbonilo (Tabela 29).

**Tabela 29** Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^1\text{H}$  dos prótons dos grupos hidroxilo nas (*E*)-poli-hidroxi-2-estirilcromonas **18b-e**.

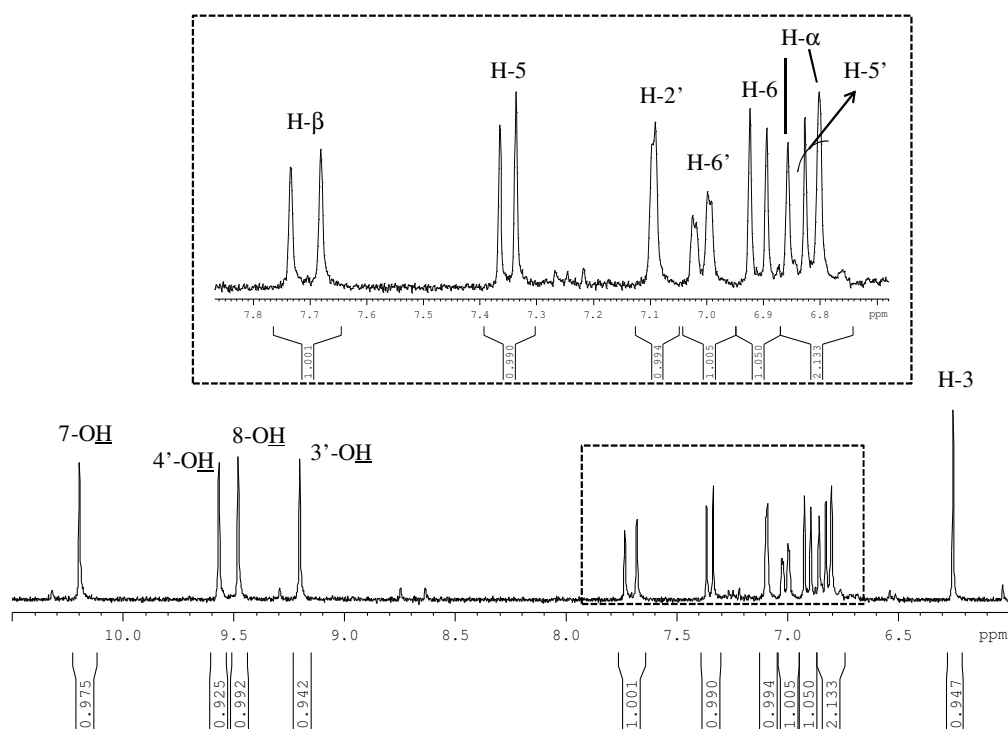
Comp.	18b	18c	18d	18e
7-OH	-	-	10,20	10,18
8-OH	-	-	9,48	9,52
3'-OH	9,28	9,20	9,20	-
4'-OH	9,64	9,64	9,57	-

Outro sinal característico das (*E*)-poli-hidroxi-2-estirilcromonas **18b-e** é o correspondente à ressonância do próton H-3, o qual surge em forma de singuleto a  $\delta$  6,14-6,35 ppm (Figura 50, Tabela 30).

Os prótons vinílicos H- $\alpha$  e H- $\beta$  são também facilmente identificados pela sua forma de duplete, a  $\delta$  6,77-7,07 e 7,44-7,78 ppm, respectivamente. A constante de acoplamento  $^3J_{H-\alpha, H-\beta} \sim 16$  Hz é indicativa da configuração *trans* do sistema vinílico (Tabela 30). Mais uma vez se verifica o efeito mesomérico desprotector do grupo carbonilo sobre o próton H- $\beta$ , desviando o seu sinal para maiores valores de frequência.

O assinalamento da ressonância dos prótons do anel A e B em **18b-e** foi efectuado por comparação com os das (*E*)-polialcoxi-2-estirilcromonas **17c-f** estando os sinais ligeiramente desviados para menores valores de frequência, mas as suas multiplicidades são similares. A introdução de grupos hidroxilo nestes anéis provoca alterações nos valores de ressonância de seus prótons, como será referido posteriormente.

Como exemplo apresenta-se na Figura 50 o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da (*E*)-3',4',7,8-tetra-hidroxi-2-estirilcromona **18d**.



**Figura 50** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da (*E*)-3',4',7,8-tetra-hidroxi-2-estirilcromona **18d** e expansão.

**Tabela 30** Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^1\text{H}$  de (*E*)-poli-hidroxi-2-estirilcromonas **18b-e**.

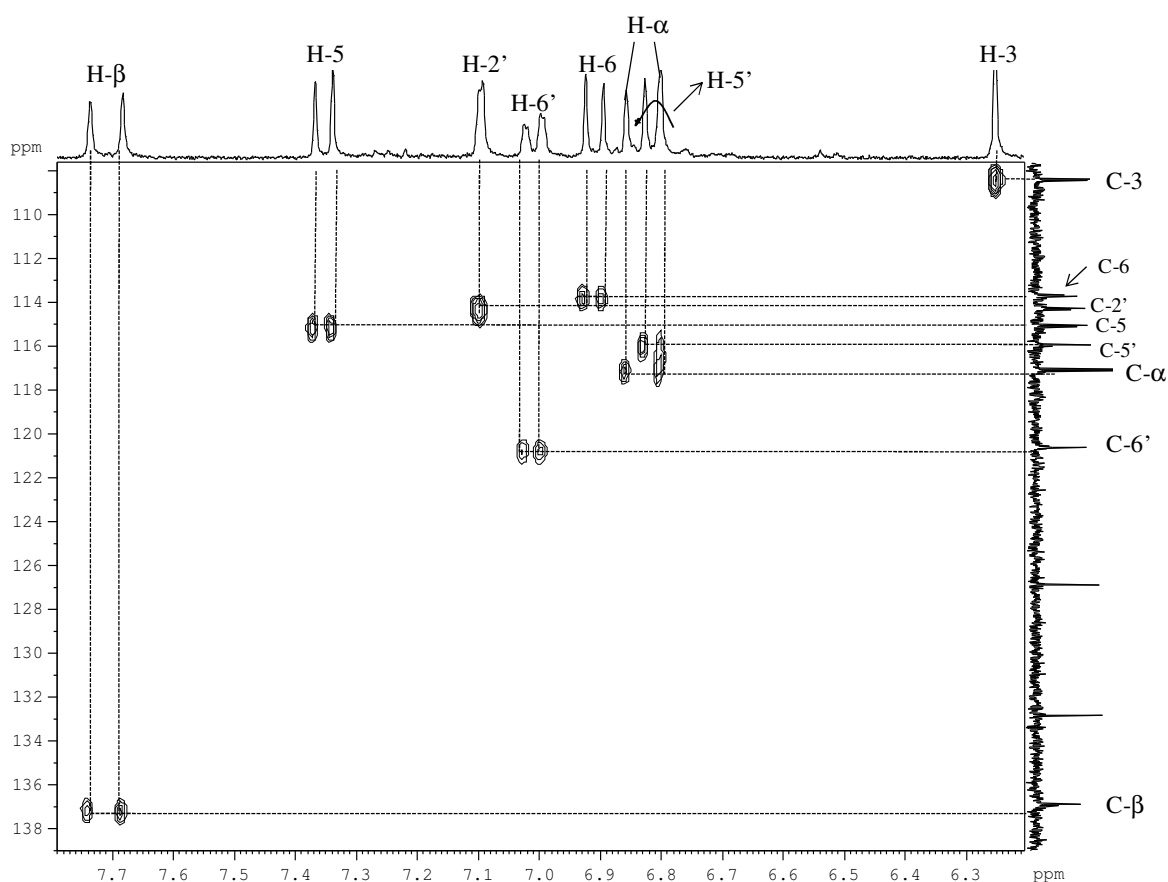
Comp.	18b	18c	18d	18e
H-3	6,14 s	6,35 s	6,25 s	6,23 s
H-5	OMe	7,74 d <i>J</i> 8,9 Hz	7,35 d <i>J</i> 8,7 Hz	7,35 d <i>J</i> 8,7 Hz
H-6	6,49 d <i>J</i> 2,3 Hz	7,25 d <i>J</i> 8,9 Hz	6,91 d <i>J</i> 8,7 Hz	6,91 d <i>J</i> 8,7 Hz
H-7	OMe	OMe	OH	OH
H-8	6,81 d <i>J</i> 2,3 Hz	OMe	OH	OH
H- $\alpha$	6,77 d <i>J</i> 16,0 Hz	6,90 d <i>J</i> 16,0 Hz	6,83 d <i>J</i> 16,3 Hz	7,07 d <i>J</i> 15,8 Hz
H- $\beta$	7,44 d <i>J</i> 16,0 Hz	7,44 d <i>J</i> 16,0 Hz	7,71 d <i>J</i> 16,3 Hz	7,78 d <i>J</i> 15,8 Hz
H-2'	7,10 d <i>J</i> 2,0 Hz	7,13 d <i>J</i> 1,6 Hz	7,09 d <i>J</i> 1,8 Hz	7,32 d <i>J</i> 1,8 Hz
H-3'	OH	OH	OH	OMe
H-4'	OH	OH	OH	OMe
H-5'	6,82 d <i>J</i> 8,2 Hz	6,81 d <i>J</i> 8,2 Hz	6,81 d <i>J</i> 7,8 Hz	7,03 d <i>J</i> 8,2 Hz
H-6'	6,99 dd <i>J</i> 8,2 e 2,0 Hz	7,04 dd <i>J</i> 8,2 e 1,6 Hz	7,01 dd <i>J</i> 7,8 e 1,8 Hz	7,22 dd <i>J</i> 8,2 e 1,8 Hz

Efectuando uma análise comparativa dos valores da Tabela 30 verifica-se que os prótons do anel B estão mais protegidos em **18b-d** do que em **18e**, pois o grupo hidroxilo exerce sobre estes prótons um efeito protector maior que o grupo metoxilo. Este efeito também é observável nos prótons H- $\alpha$  nos compostos **18b-d**. Os prótons H-5 e H-6 em **18d-e** também se apresentam mais protegidos que os mesmos prótons em **18c**. O valor de desvio químico do próton H-6 em **18b** é muito diferente do desvio químico do próton H-6 em **18c-e**. Este facto deve-se a que o primeiro composto apresenta um padrão de substituição diferente, encontrando-se este próton entre dois grupos metoxilo, logo bastante mais protegido.

Os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  de (*E*)-poli-hidroxi-2-estirilcromonas **18b-e**, tal como os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de (*E*)-polialcoxi-2-estirilcromonas, apresentam como sinal característico o correspondente à ressonância do carbono carbonílico, C-4, o qual surge a valores de frequência elevados ( $\delta$  175,9-176,8 ppm) (Tabela 31).

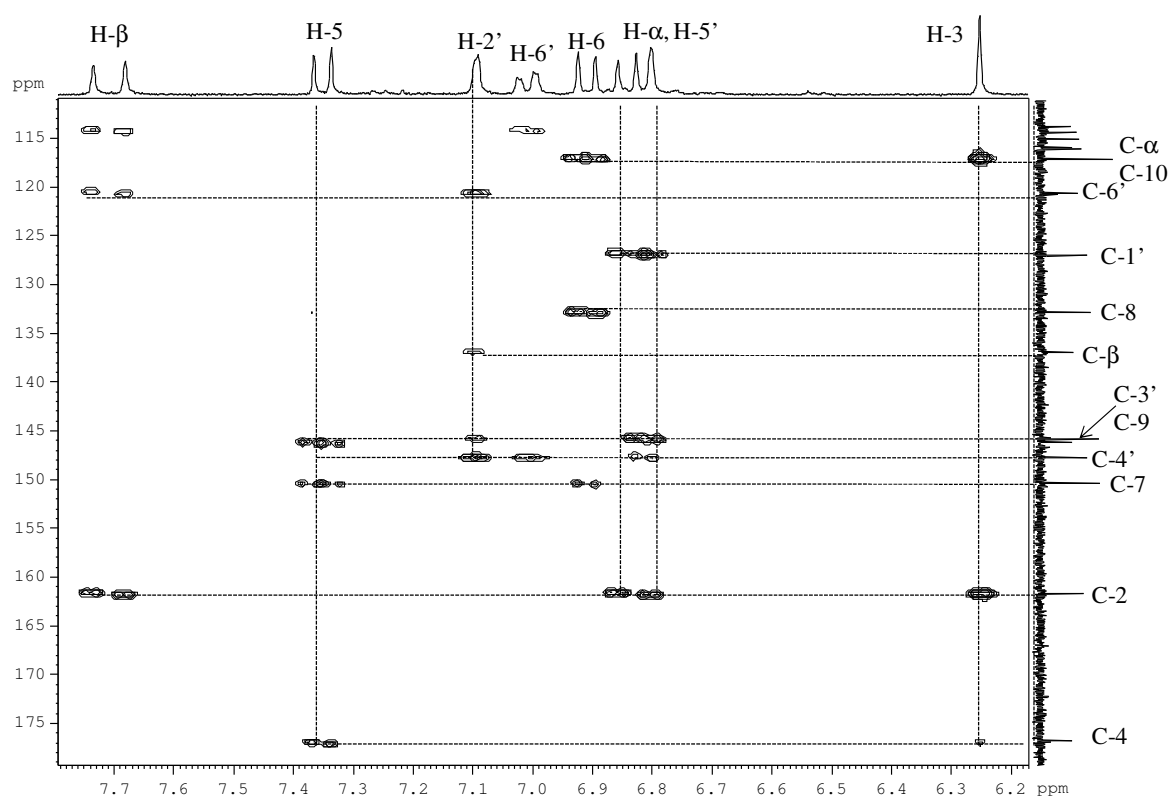
Pela análise do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e recorrendo a estudos de correlação espectroscópica heteronuclear (HSQC) (Figura 51), identificaram-se:

- o sinal correspondente à ressonância de C-3 a  $\delta$  108,4-110,6 ppm;
- os sinais correspondentes às ressonâncias dos carbonos C- $\alpha$  e C- $\beta$  a  $\delta$  116,4-118,5 ppm e 136,0-136,9 ppm, respectivamente. Tal como nos derivados (*E*)-polialcoxi-2-estirilcromonas **17b-f** o carbono C- $\beta$  é fortemente desprotegido pelo grupo carbonilo, surgindo a maiores valores de frequência que o C- $\alpha$ ;
- Os sinais correspondentes aos carbonos protonados do anel B (Tabela 31) foram facilmente assinalados de forma análoga à descrita para as (*E*)-polialcoxi-2-estirilcromonas **17b-f**.
- Os restantes sinais correspondentes às ressonâncias dos prótons no anel A também foram facilmente assinalados de forma análoga à descrita para as (*E*)-polialcoxi-2-estirilcromonas **17b-f**.

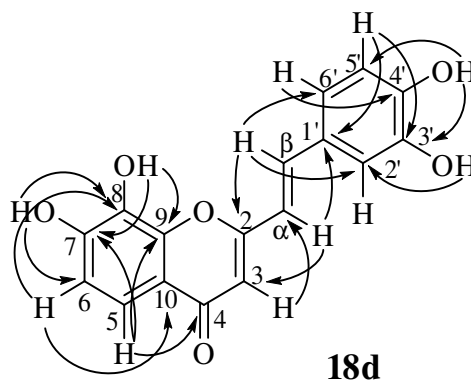


**Figura 51** Expansão de espectro de HSQC de (*E*)-3',4',7,8-tetra-hidroxi-2-estirilcromona **18d**.

A atribuição dos carbonos não protonados de (*E*)-poli-hidroxi-2-estirilcromonas **18a-e** foi efectuada recorrendo a espectros de HMBC. Assim, no espectro de HMBC da (*E*)-3',4',7,8-tetra-hidroxi-2-estirilcromona **18d** (Figura 52), observou-se a correlação entre o desvio químico do protão H-3 e o do carbono C-2 ( $\delta$  161,6 ppm), o do carbono C-10 ( $\delta$  117,0 ppm) e o do carbono C- $\alpha$  ( $\delta$  117,0 ppm). Verificou-se ainda a correlação entre o sinal do protão H- $\alpha$  e os sinais correspondentes à ressonância de C-1' ( $\delta$  126,9 ppm) e de C-2 ( $\delta$  161,6 ppm). O sinal que surge a  $\delta$  146,2 ppm foi atribuído ao carbono C-9 por apresentar correlação com o protão H-5. Estas correlações foram apresentadas como exemplo do trabalho desenvolvido nestes assinalamentos (ver Figura 53).



**Figura 52** Expansão do espectro de HMBC da (*E*)-3',4',7,8-tetra-hidroxi-2-estirilcromona **18d** evidenciando algumas correlações  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ .



**Figura 53** Conectividades mais relevantes observadas nos espectros de HMBC da (*E*)-polialcoxi-2-estirilcromona **18d**.

**Tabela 31** Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^{13}\text{C}$  das (*E*)-poli-hidroxi-2-estirilcromonas **18b-e**.

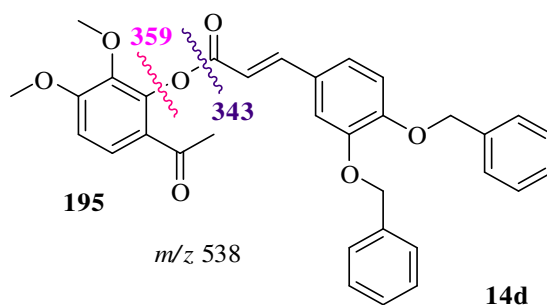
Comp.	18b	18c	18d	18e
<b>C-2</b>	159,6	161,9	161,6	161,5
<b>C-3</b>	110,6	108,5	108,4	108,7
<b>C-4</b>	175,9	176,5	176,8	176,8
<b>C-5</b>	160,3	120,1	115,0	115,0
<b>C-6</b>	96,1	110,3	113,7	113,7
<b>C-7</b>	163,7	156,4	150,3	150,41 ou 150,38
<b>C-8</b>	93,3	136,2	132,8	132,9
<b>C-9</b>	159,1	149,7	146,2	146,2
<b>C-10</b>	108,5	118,2	117,0	117,1
<b>C-<math>\alpha</math></b>	116,4	117,0	117,0	118,5
<b>C-<math>\beta</math></b>	136,0	136,7	136,9	136,4
<b>C-1'</b>	126,8	126,5	126,9	128,1
<b>C-2'</b>	114,3	114,3	114,2	109,7
<b>C-3'</b>	145,8	145,8	145,7	149,1
<b>C-4'</b>	147,8	148,0	147,7	150,41 ou 150,38
<b>C-5'</b>	116,0	115,9	115,9	111,7
<b>C-6'</b>	120,6	121,0	120,6	122,1

## 2.3.2 Caracterização por espectrometria de massa

### 2.3.2.1 Caracterização de 2'-cinamoíloxiacetofenonas

A análise dos espectros de massa de impacto electrónico das 2'-cinamoíloxiacetofenonas **14c** (Figura 55) e **14d** apresentou que os seus iões moleculares são pouco estáveis e como tal, os picos correspondentes a estes iões possuem fraca intensidade. O pico correspondente ao ião molecular, para estes dois compostos, surge a  $m/z$  538, com intensidades relativas de aproximadamente 5%. Esta instabilidade deve-se ao facto da ligação éster se quebrar facilmente, originando um fragmento mais estável correspondente ao catião cinamoílo, a  $m/z$  343. No caso do composto **14d** surge o fragmento a  $m/z$  360 correspondente ao catião-radical cinamoíloxilo, sendo  $[M-178]^+$ . Neste caso pode-se quebrar a ligação éter, para além da ligação éster. Este catião-radical cinamoíloxilo poderá perder um radical benziloxilo originando um fragmento a  $m/z$  253 [de referir que este fragmento apenas surge no espectro da acetofenona **14d**].

As principais vias de fragmentação das 2'-cinamoíloxiacetofenonas apresentadas **14c,d** estão apresentadas na Figura 54, tomando como exemplo a 4',6'-dimetoxi-2'-(3,4-dibenziloxicinamoíloxi)acetofenona **14d**.



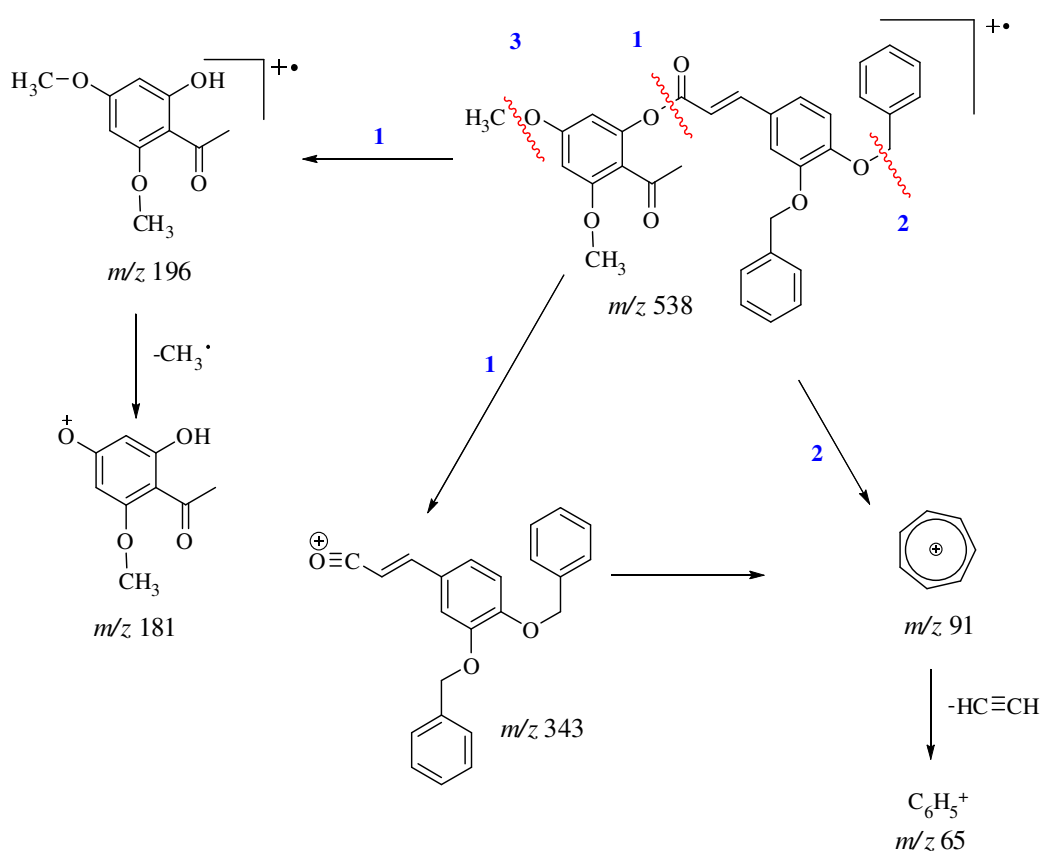
**Figura 54** Possíveis fragmentações da cinamoíloxiacetofenona **14d** observáveis no seu espectro de massa de impacto electrónico.

Os fragmentos correspondentes a picos a  $m/z$  196 e 181 surgem em ambos os espectros e deverão ser originários dos iões-fragmento da acetofenona dimetoxilada



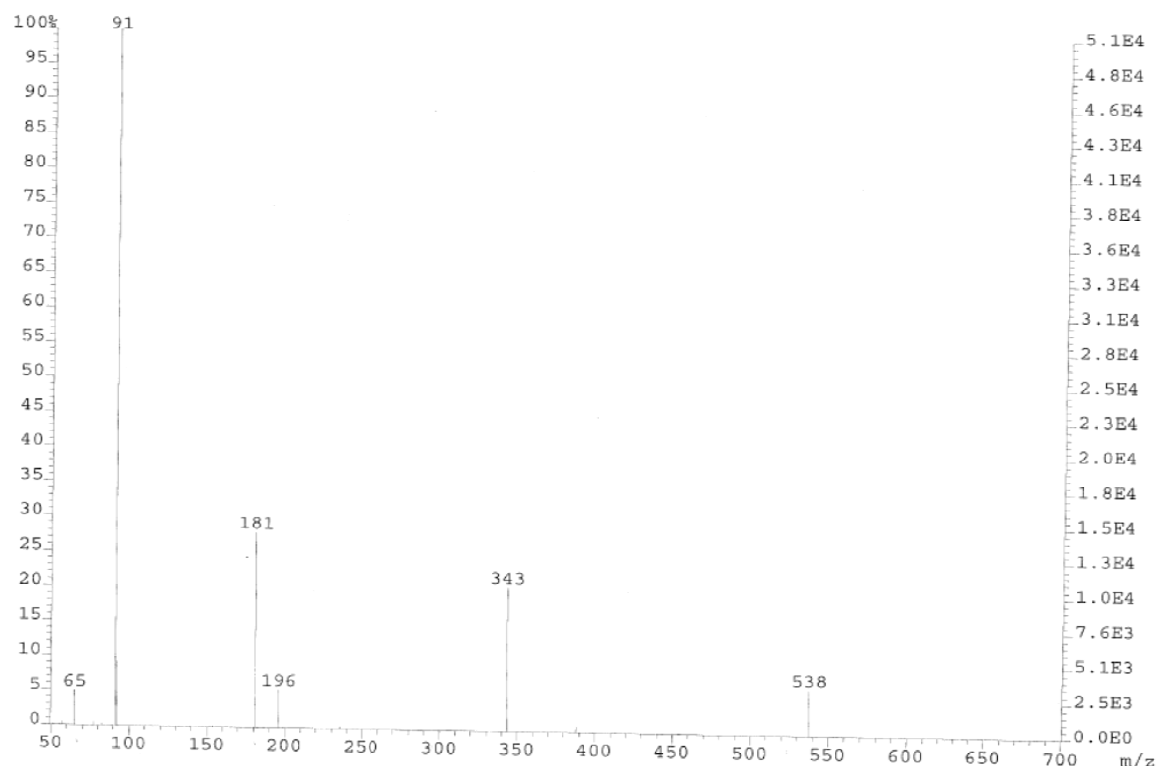
possuindo um grupo hidroxilo e da mesma acetofenona por perda de um radical metilo, respectivamente.

De referir que os picos base em ambos os espectros de massa dos compostos **14c,d** correspondem ao ião tropílio ( $C_7H_7^+$ ;  $m/z$  91). Uma análise comparativa dos espectros de massa destes compostos **14c,d** com os que não têm substituintes benziloxilo no grupo cinamoílo levou a concluir que a presença dos referidos grupos substituintes leva ao decréscimo da intensidade relativa do pico correspondente ao catião cinamoílo e ao aparecimento do pico correspondente ao ião tropílio como pico base (Esquema 58).



**Esquema 58**

A fragmentação do ião tropílio,  $m/z$  91, origina o fragmento de  $m/z$  65 por eliminação de  $HC\equiv CH$ .<sup>94</sup>



**Figura 55** Espectro de massa de impacto electrónico da 2'-cinamoíloxiacetofenona **14c**.

As restantes 2'-cinamoíloxiacetofenonas **14e,f** foram caracterizadas recorrendo à técnica de espectrometria de massa de *electrospray* (Tabela 32). Nos espectros de massa destes compostos podem-se identificar, em alguns casos, os picos correspondentes aos iões  $[M+H]^+$ ,  $[M+Na]^+$ ,  $[M+K]^+$  e  $[2M+Na]^+$ . De realçar que o pico base em ambos os espectros é o ião  $[M+Na]^+$ , sendo que ambos os espectros apresentam ainda o pico característico do ião  $[M+K]^+$  com intensidade relativa de 20%. No espectro de *electrospray* da acetofenona **14e** é ainda identificável, possuindo elevada intensidade relativa, o pico correspondente ao ião  $[2M+Na]^+$ .

**Tabela 32** Picos característicos e respectiva intensidade relativa nos espectros de massa de *electrospray* de 2'-cinamoíloxiacetofenonas **14e-f**.

Comp.	$[M+H]^+$	$[M+Na]^+$	$[M+K]^+$	$[2M+Na]^+$
<b>14e</b>	-	409 (100%)	425 (20%)	795 (72%)
<b>14f</b>	539 (5%)	561 (100%)	577 (20%)	*

\* O espectro de massa de *electrospray* foi truncado a  $m/z$  1000, logo não foi possível a identificação de picos com valores de  $m/z$  superiores a 1000.

### 2.3.2.2 Caracterização de 1,5-diaril-3-hidroxipenta-2,4-dien-1-onas

Os espectros de FAB<sup>+</sup> dos compostos **15c,d** apresentam o pico característico do ião molecular protonado, [M+H]<sup>+</sup>, a *m/z* 539.

Os restantes compostos **15e-f** foram caracterizados recorrendo à técnica de espectrometria de massa de *electrospray* (Tabela 33). Nos espectros de massa destes compostos também se identificam, em alguns casos, os picos correspondentes aos iões [M+H]<sup>+</sup>, [M+Na]<sup>+</sup>, [M+K]<sup>+</sup> e [2M+Na]<sup>+</sup>. Sendo em ambos os casos o pico base o correspondente ao ião [M+H]<sup>+</sup>. De referir ainda que o ião [M+Na]<sup>+</sup> surge com intensidade relativa apreciável (35% em ambos os casos), e que apenas foi possível identificar o pico correspondente ao ião [2M+Na]<sup>+</sup> no composto **15e** com intensidade relativa também apreciável (40%).

**Tabela 33** Picos característicos e respectiva intensidade relativa de espectros de massa de *electrospray* de 1,5-diaril-3-hidroxipenta-2,4-dien-1-onas **15e-f**.

Comp.	[M+H] <sup>+</sup>	[M+Na] <sup>+</sup>	[M+K] <sup>+</sup>	[2M+Na] <sup>+</sup>
<b>15e</b>	387 (100%)	409 (35%)	425 (5%)	795 (40%)
<b>15f</b>	539 (100%)	561 (35%)	577 (10%)	*

\* O espectro de massa de *electrospray* foi truncado a *m/z* 1000, logo não foi possível a identificação de picos com valores de *m/z* superiores a 1000.

### 2.3.2.3 Caracterização de (E)-polialcoxi-2-estirilcromonas

Os espectros de *electrospray* das (E)-polialcoxi-2-estirilcromonas **17d** e **17e-f** apresentam como pico base o correspondente ao ião [M+H]<sup>+</sup>. Para os compostos **17d** e **17f** verifica-se que possuem iguais valores de *m/z* uma vez que possuem massas moleculares iguais. Também se observa o pico correspondente ao ião [M+Na]<sup>+</sup> que surge em todos os espectros, mas apresenta-se com fraca intensidade relativa (10-15%). Pode-se ainda referir a presença do pico correspondente ao ião [2M+Na]<sup>+</sup> para os compostos **17e** e **17f**, apresentando baixas intensidades relativas.

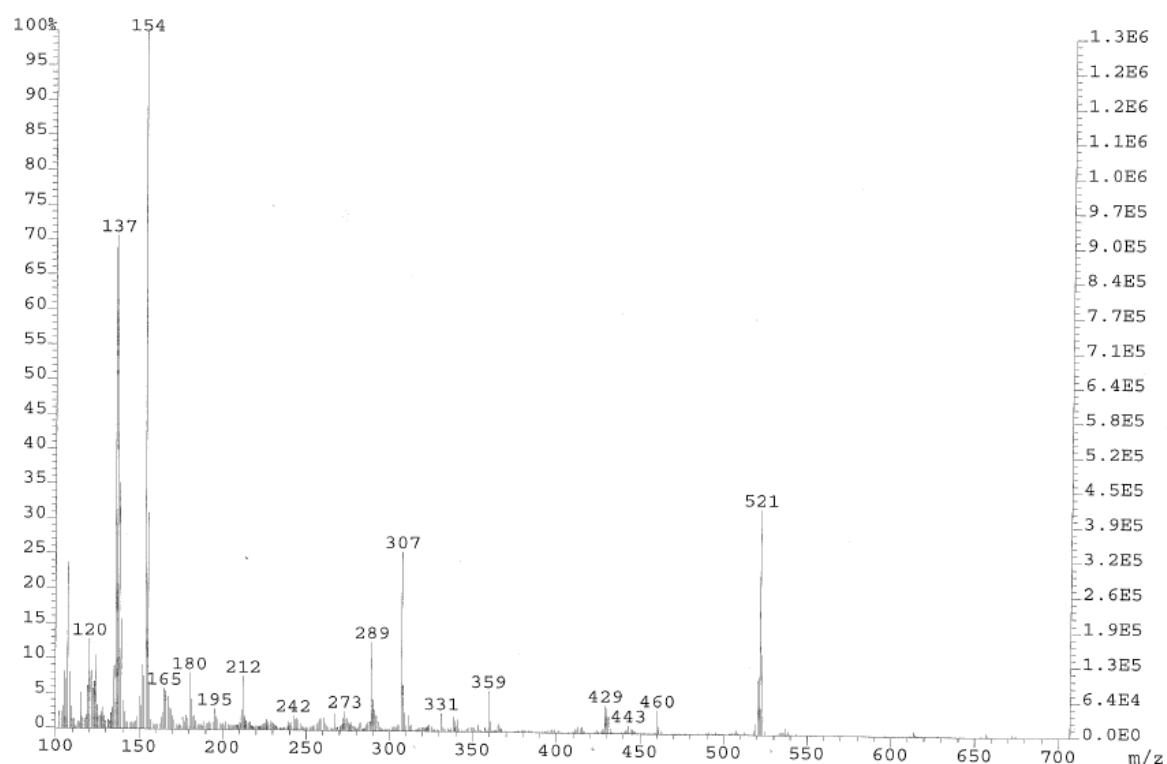
Na Tabela 34 apresentam-se os picos correspondentes aos iões  $[M+H]^+$ ,  $[M+Na]^+$ ,  $[M+K]^+$  e  $[2M+Na]^+$ , para os compostos **17b** e **17d-f** e cujos valores de intensidade relativa se apresenta entre parênteses.

**Tabela 34** Picos característicos e respectiva intensidade relativa de espectros de massa de *electrospray* de (*E*)-polialcoxi-2-estirilcromonas **17b** e **17d-f**.

Comp.	$[M+H]^+$	$[M+Na]^+$	$[M+K]^+$	$[2M+Na]^+$
<b>17b</b>	309 (100%)	331 (12%)	-	639 (20%)
<b>17d</b>	521 (100%)	543 (15%)	559 (5%)	*
<b>17e</b>	369 (100%)	391 (10%)	-	759 (8%)
<b>17f</b>	521 (100%)	543 (10%)	-	*

\* O espectro de massa de *electrospray* foi é truncado a  $m/z$  1000, logo não foi possível a identificação de picos com valores de  $m/z$  superiores a 1000.

Os espectros de massa de  $FAB^+$  do composto **17c** (Figura 56) apresenta o pico a  $m/z$  521, correspondente ao ião  $[M+H]^+$ .



**Figura 56** Espectro de massa de  $FAB^+$  da (*E*)-3',4'-dibenziloxi-5,7-dimetoxi-2-estirilcromona **14c**.

### 2.3.2.4 Caracterização de (*E*)-poli-hidroxi-2-estirilcromonas

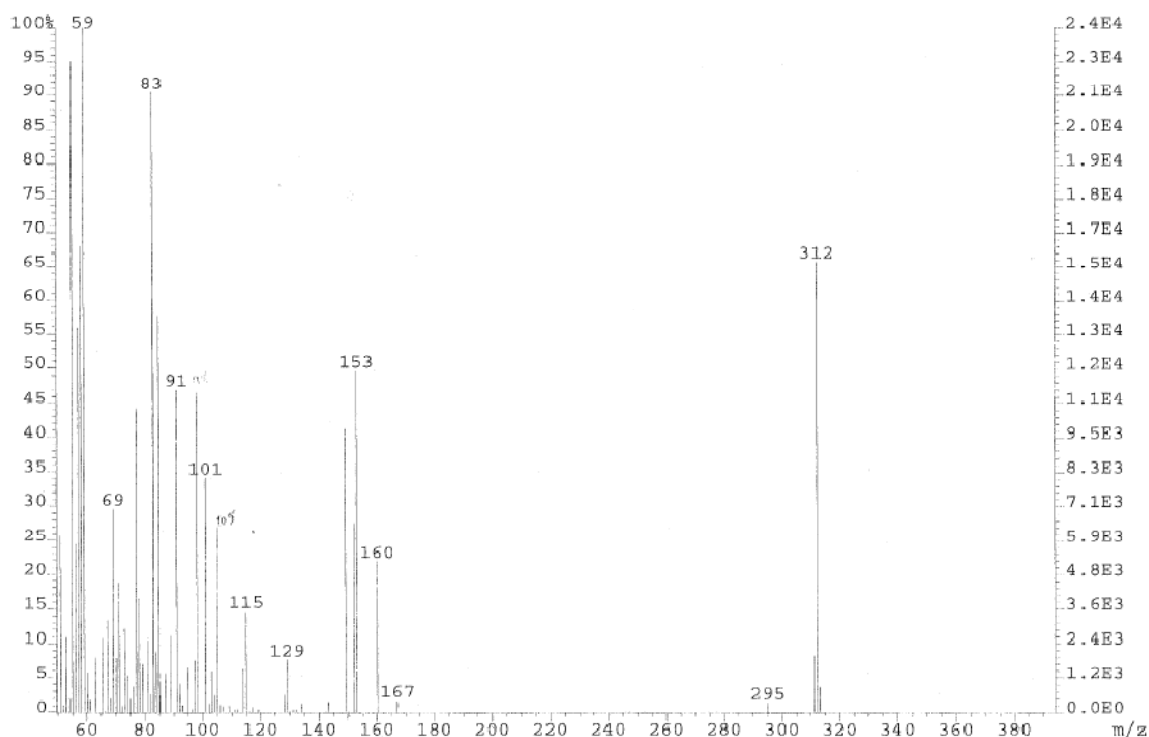
Os espectros de massa por *electrospray* das (*E*)-*o*-di-hidroxi-2-estirilcromonas **18b** e **18e** apresentam o pico correspondente ao ião  $[M+H]^+$ , possuindo intensidade relativa baixa de 17% para o composto **18e** e intensidade relativa elevada para o composto **18b** (Tabela 35). Nos espectros de ambos os compostos não se observam os picos correspondentes aos iões  $[M+Na]^+$ ,  $[M+K]^+$  e  $[2M+Na]^+$ .

**Tabela 35** Picos característicos e respectiva intensidade relativa de espectros de massa de *electrospray* de (*E*)-*o*-di-hidroxi-2-estirilcromonas **18b** e **18e**.

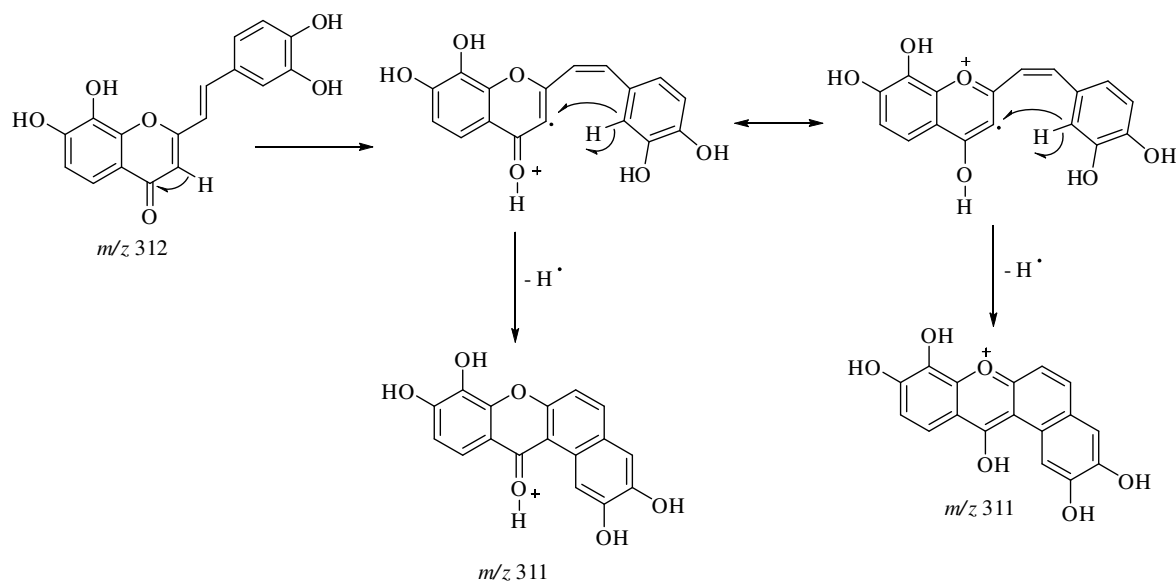
Comp.	$[M+H]^+$
<b>18b</b>	341 (100)
<b>18e</b>	341 (17)

O espectro de massa de impacto electrónico da (*E*)-tetra-hidroxi-2-estirilcromona **18d** (Figura 57) é caracterizado pela presença do pico correspondente ao ião molecular  $M^+$ , a  $m/z$  312, possuindo elevada intensidade relativa (~65%). O espectro de EI da (*E*)-*o*-di-hidroxi-2-estirilcromona **18c** também apresenta o pico correspondente ao ião molecular, mas neste caso como pico base a  $m/z$  340. Em ambos os espectros de massa surge o ião  $[M-H]^+$ , com intensidades relativas que variam entre 8% **18d** e 19% **18c**, podendo este ião derivar do ião molecular por perda de um radical hidrogénio (pertencente ao anel aromático) (Esquema 59)<sup>70b</sup> ou por perda do radical hidrogénio mas de um dos grupos hidroxilo presentes nestas moléculas. Outros picos característicos no espectro de massa destas (*E*)-poli-hidroxi-2-estirilcromonas **18c-d** são os correspondentes aos fragmentos do tipo  $[M-17]^+$ , característico da perda de um radical hidroxilo. Este ião também pode ser originado por perda de um radical hidroxilo na estrutura da (*E*)-poli-hidroxi-2-estirilcromona ou pela perda do radical hidroxilo num derivado do tipo xantona. Neste caso, o radical é proveniente do grupo hidroxilo resultante da protonação do grupo carbonilo. Outro pico característico em ambas as estruturas é o pico que surge a  $m/z$  160 resultante das clivagens éter da cromona e da ligação C-3-C-4. Outro pico característico corresponde à clivagem que origina o ião  $[M-159]^+$ , de  $m/z$  153 e  $m/z$  181 nos compostos **18d** e **18c**, respectivamente, que correspondem a estruturas do tipo **A** (Esquema 60). No espectro do composto **18c** destacam-se ainda fragmentações relativas à clivagem dos

grupos metoxilo no anel A, por perda de formaldeído. Estas perdas podem ocorrer a partir do ião molecular ou a partir do ião fragmento que apresenta uma estrutura análoga à estrutura **A** (Esquema 60) possuindo grupos metoxilo em vez de hidroxilo. De referir que o ião tropílio ( $m/z$  91) surge em ambos os espectros mas com intensidade relativa baixa a moderada (10-47%).

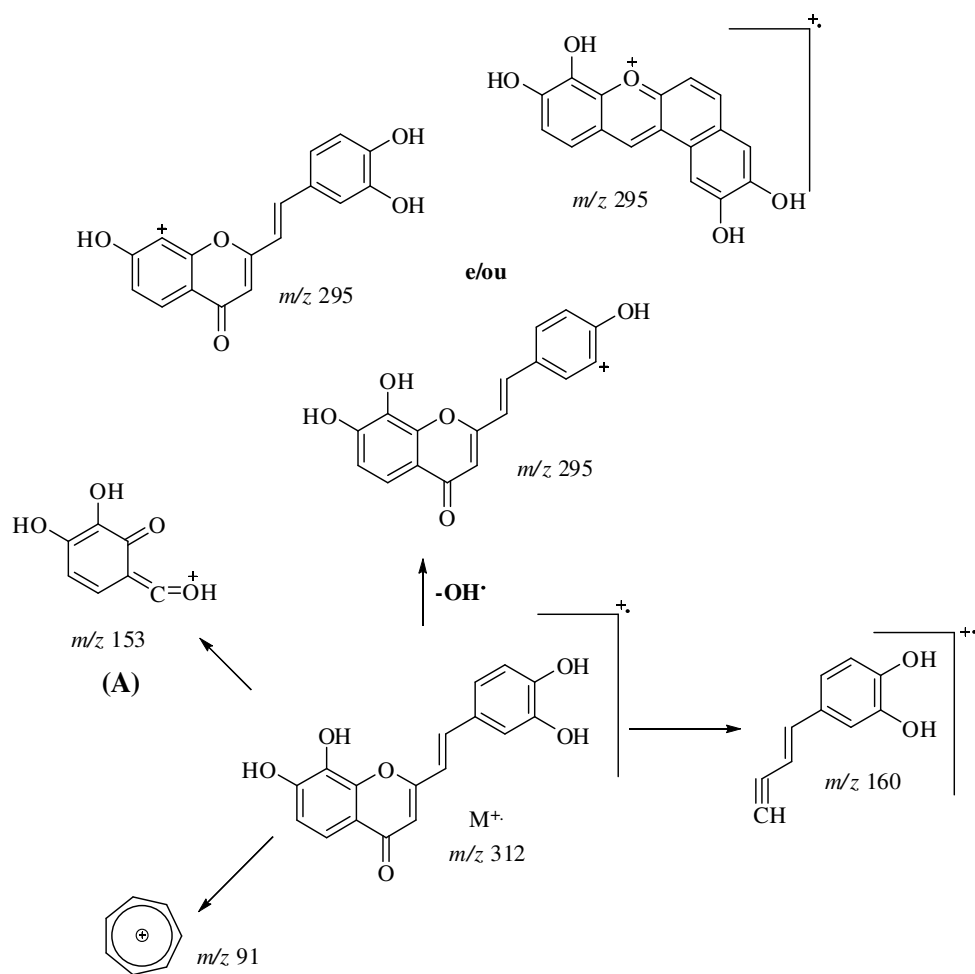


**Figura 57** Espectro de massa de impacto electrónico da (*E*)-3',4',7,8-tetra-hidroxi-2-estirilcromona **18d**.



**Esquema 59**

Algumas das possíveis vias de fragmentação apresentadas pela (*E*)-tetra-hidroxi-2-estirilcromona **18d**, quando analisada por espectrometria de massa de impacto electrónico, são apresentadas no Esquema 60.



**Esquema 60**



## 2.4 Conclusões

Nesta parte do trabalho, que consistiu na síntese de (*E*)-poli-hidroxi-2-estirilcromonas, foi necessário recorrer à preparação prévia dos reagentes de partida por protecção de seus grupos hidroxilo. Desta forma, foram efectuados estudos de metilação e benzilação (tendo por base metodologias descritas na literatura) para protecção de tri-hidroxiacetofenonas, tendo-se obtido a 2'-hidroxi-4',6'-dimetoxiacetofenona, a 2'-hidroxi-3',4'-dimetoxiacetofenona e a 3',4'-dibenziloxi-2'-hidroxiacetofenona com rendimentos moderados a bons. Verificou-se que a 2',3',4'-tri-hidroxiacetofenona apresentou fraca selectividade para a diprotecção, ocorrendo facilmente a triprotecção. A acetofenona tribenziloxilada apresentou elevada selectividade na clivagem selectiva do grupo protector em C-2'. Os grupos hidroxilo no ácido 3',4'-di-hidroxicinâmico também foram adequadamente protegidos com grupos metilo e benzilo. Desta forma, foi possível obter as acetofenonas diprotegidas em rendimentos moderados a bons. Estes reagentes de partida foram usados na síntese das (*E*)-polialcoxi-2-estirilcromonas pretendidas utilizando o método de Baker-Venkataraman.

As 2'-cinamoíloxiacetofenonas pretendidas foram preparadas em rendimentos moderados por cinamoílação das acetofenonas com os ácidos cinâmicos, em piridina e na presença de  $\text{POCl}_3$ . Nos casos em que os rendimentos foram mais baixos procedeu-se à síntese desses compostos através de uma outra metodologia (usando a DCC, em diclorometano, e 4-pirrolidinopiridina).

O tratamento das acetofenonas cinamoíladadas em meio alcalino permitiu obter, de forma eficiente, as 1,5-diaril-3-hidroxipenta-2,4-dien-1-onas correspondentes em bons rendimentos. Através de uma última transformação foi possível obter as (*E*)-polialcoxi-2-estirilcromonas, usando o ácido *p*-toluenossulfónico como catalisador.

Por clivagem dos grupos protectores, usando condições ácidas, foi possível obter as (*E*)-poli-hidroxi-2-estirilcromonas pretendidas em rendimentos moderados a bons. Nessas clivagens foram usadas duas metodologias: uma usando uma mistura a 10% de HCl 37% / AcOH glacial para clivagem de grupos benzilo e outra usando  $\text{BBr}_3$  para clivagem de grupos metilo.



# **Capítulo 3.**

**Síntese de**

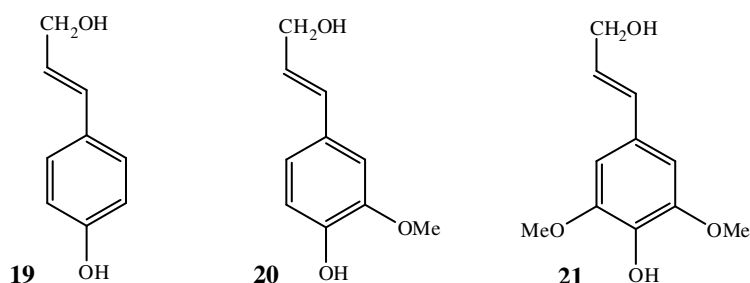
**(*E*)-2-estirilcromonolinhanos**



### 3.1 Introdução

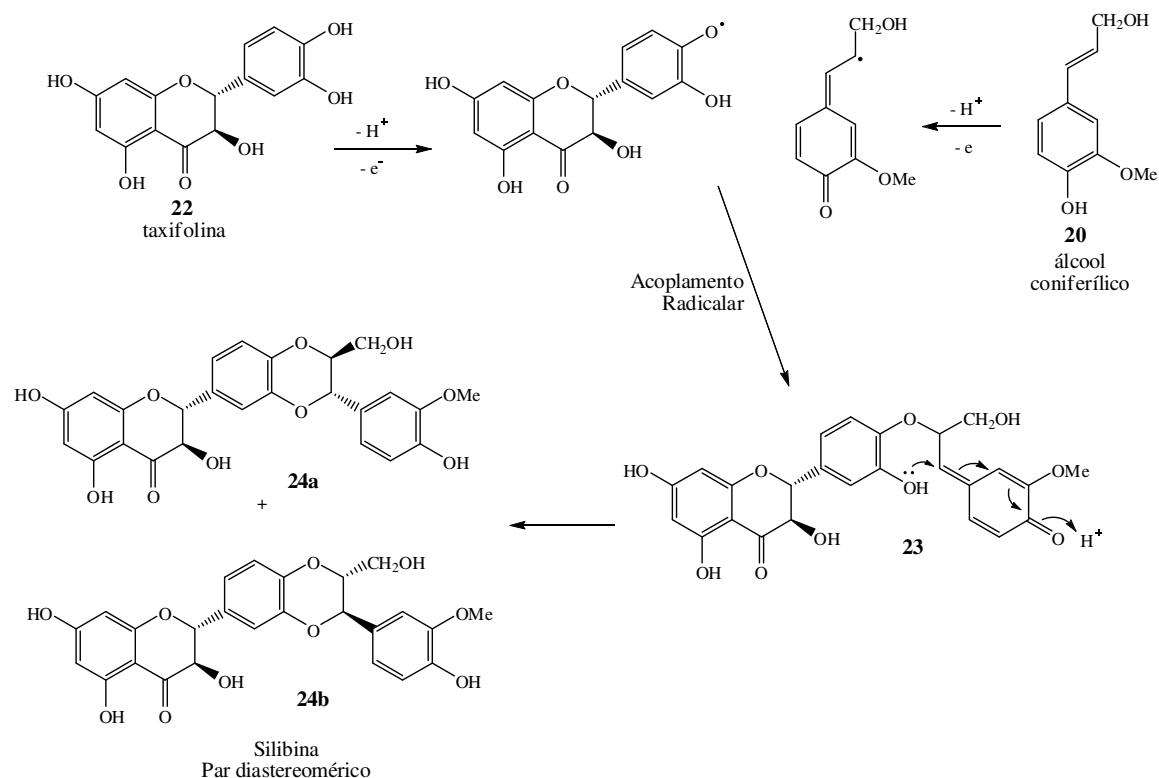
#### 3.1.1 Ocorrência natural de flavolinhanos

Os flavolinhanos são um grupo de compostos naturais que resultam da combinação entre flavonóides e unidades estruturais básicas dos linhanos, constituídas por um anel benzênico e uma cadeia de três carbonos ( $C_6-C_3$ ), normalmente designadas por fenilpropanóides. Como exemplos de unidades fenilpropanóide têm-se os álcoois cumarílico (**19**), coniferílico (**20**) e sinapílico (**21**) (Figura 58), os quais são na verdade fenilpropenóides. O grupo dos flavolinhanos engloba a classe dos flavanolinhanos e dos flavonolinhanos, por derivarem de flavanonas e flavonas, respectivamente.



**Figura 58**

A biossíntese da silibina (**24a** e **24b**) envolve a oxidação do flavanol taxifolina (**22**) por oxidação através da perda de um átomo de hidrogénio originando um radical livre que, por sua vez, se pode combinar com o radical livre gerado a partir do álcool coniferílico (**20**) (Esquema 61). Este acoplamento levará à formação de um aducto, que ciclizará pelo ataque nucleófilo do fenol ao sistema quinona-metídeo (**23**) proveniente do álcool coniferílico. O produto resultante será a silibina (**24a** e **24b**), encontrada na *Silybum marianum* como uma mistura de dois diastereómeros, reflectindo a falta de estereoespecificidade no acoplamento radicalar original.<sup>95</sup>



Esquema 61

Outros exemplos de flavanolinhanos isolados da planta *Silybum marianum* foram a isossilibina (**25**), regioisómero da silibina (**24**), a silandrina (**26**) e o seu regioisómero isossilandrina (**27**) (Figura 59).

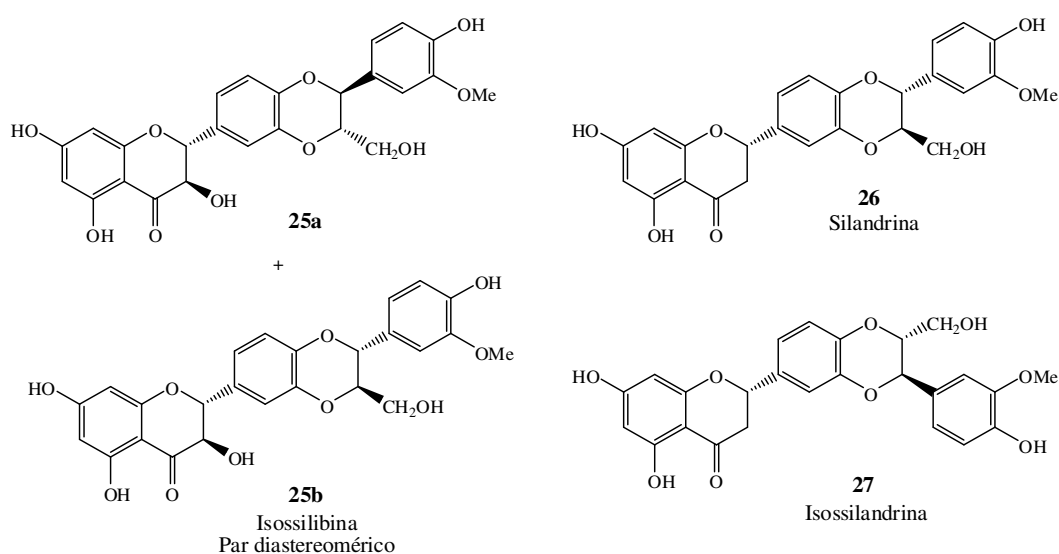
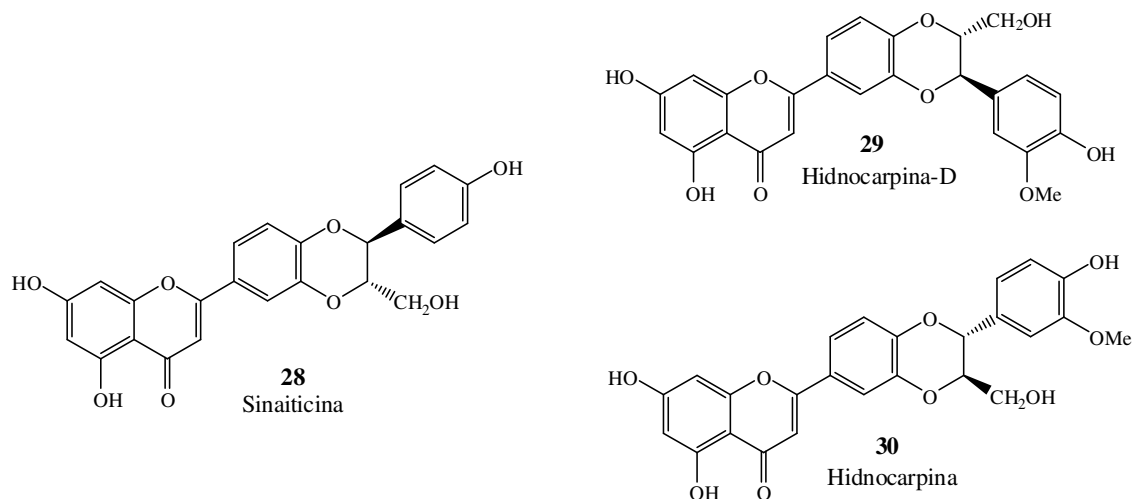


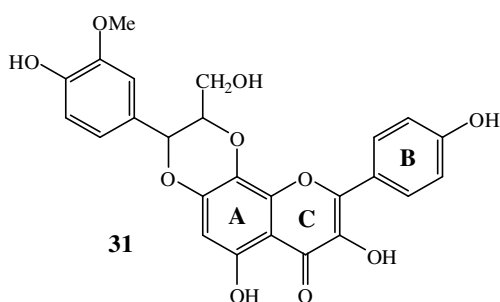
Figura 59

Como exemplos de flavonolinhanos possuindo o núcleo 1,4-benzodioxano podem destacar-se a sinaiticina (**28**), a hidnocarpina-D (**29**) e o correspondente regioisômero hidnocarpina (**30**) (Figura 60).



**Figura 60**

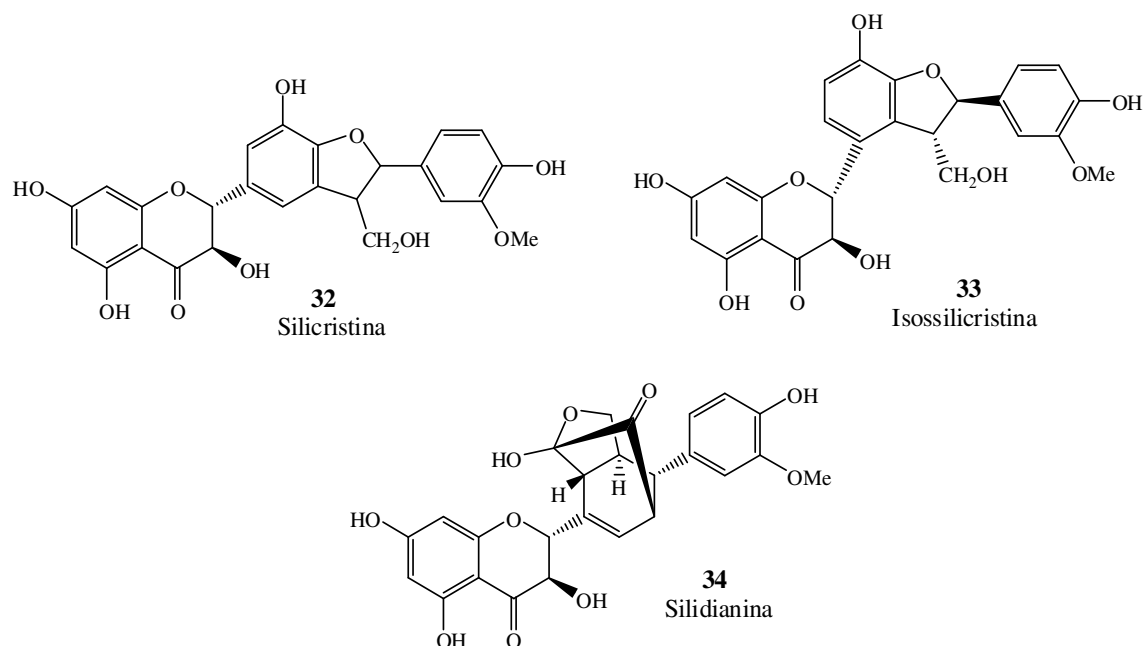
O acoplamento oxidativo referido pode ocorrer quer no anel B, quer no anel A dos flavonóides. Como exemplo dum acoplamento no anel A da flavona tem-se o produto natural rodiolina **31** (Figura 61).<sup>96</sup>



**Figura 61**

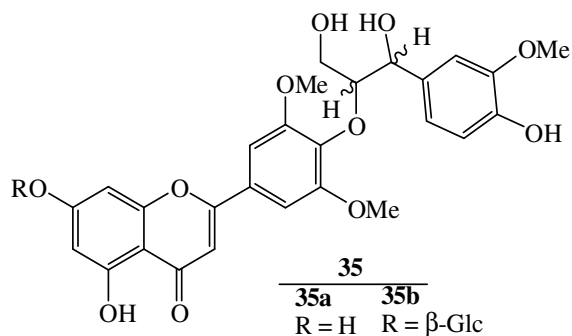
Como exemplos de flavanolinhanos naturais possuindo uma unidade 2,3-di-hidro-1-benzofurano em vez da unidade 1,4-benzodioxano têm-se a silicristina (**32**) e a isossilicristina (**33**) e contendo um anel mais complexo a silidianina (**34**) (Figura 62).

Aparentemente estes compostos derivam de diferentes modos de acoplamento entre a 2,3-di-hidroquercetina e o álcool coniferílico.



**Figura 62**

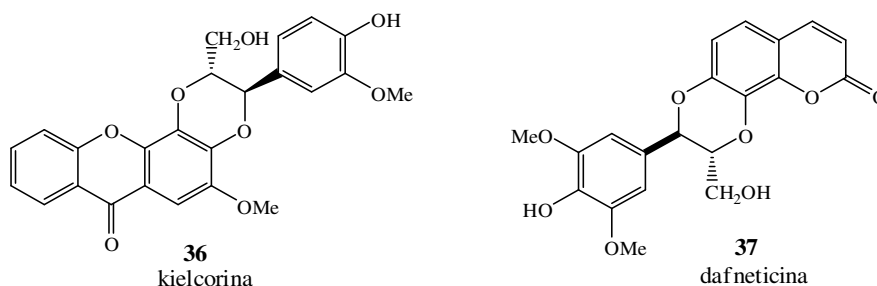
Por último referem-se os flavonolinhãos **35** isolados da *Hyparrenia hirta* e que resultam apenas do acoplamento entre a flavona e o álcool coniferílico, sem que tenha ocorrido formação de novo anel heterocíclico contendo o anel B da flavona (Figura 63).<sup>97</sup> De referir que estes compostos possuem um padrão de substituição no anel B da flavona diferente dos já apresentados. O linhão **35b** é um exemplo de que estes compostos podem surgir acoplados a unidades de açúcar.



**Figura 63**



Tem interesse referir ainda exemplos de duas classes de linhanos que resultam do acoplamento oxidativo entre unidades análogas de flavonóides e unidades de fenilpropeno originando desta forma xantonolinhanos (**36**) e cumarinolinhanos (**37**) (Figura 64), por derivarem de xantonas e cumarinas, respectivamente.



**Figura 64**

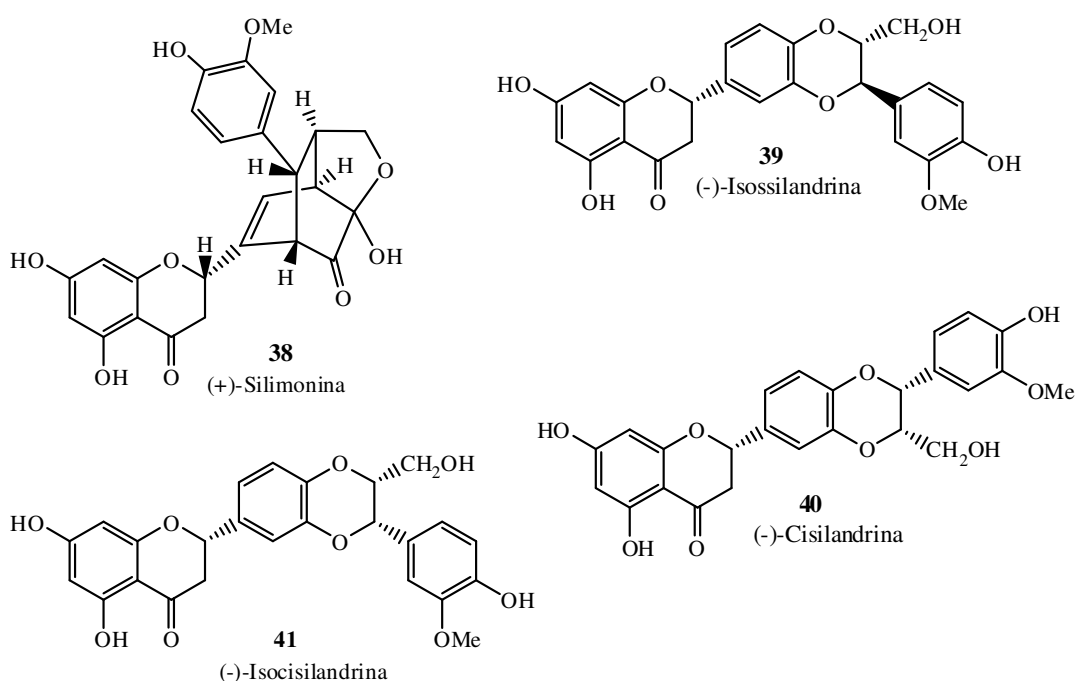
### 3.1.2 Actividade biológica de flavolinhanos

Os flavanolinhanos, xantonolinhanos e cumarinolinhanos que possuem uma unidade do tipo 1,4-benzodioxano representam uma classe de produtos naturais que exibem actividades hepatoprotectora, antioxidante, hipolipidémica e citotóxica elevadas.<sup>98</sup> O primeiro membro desta família a ser isolado foi a (+)-silibina (**24a,b**), tendo sido obtida como mistura diastereomérica (1:1) isolada da *Silybum marianum* L. de flor violeta (cardo mariano, Figura 65a). A silibina é o constituinte mais activo do fármaco *Legalon*<sup>®</sup> (*Madaus AG*, Köln - Figura 65b) utilizado na terapia de doenças de fígado. O regioisómero (+)-isossilibina (**25a,b**), também foi isolado da mesma fonte, e foi igualmente referenciado como sendo útil no tratamento de doenças do fígado.<sup>98</sup>



**Figura 65**

Os compostos polifenólicos naturais que ocorrem em frutos de diferentes espécies de *Silybum*, provenientes de várias partes da Europa, têm sido objecto de inúmeras investigações desde a descoberta das actividades anti-hepatotóxica, antioxidante e citotóxica dos flavanolinhãos isolados a partir desta planta.<sup>99</sup> Um estudo sistemático dos constituintes do tipo flavanolinhão nos frutos de uma variedade de flor branca da *Silybum marianum* L. (existente na Hungria), iniciada há vinte anos atrás, levou ao isolamento da (-)-silandrina (**26**) e da (+)-silimonina (**38** - Figura 66) possuindo promissora actividade protectora do fígado. No seguimento desta investigação, foram ainda isolados mais três novos compostos: a (-)-isossilandrina (**39**), a (-)-cisilandrina (**40**) e a (-)-isocisilandrina (**41**).<sup>99</sup>



**Figura 66**

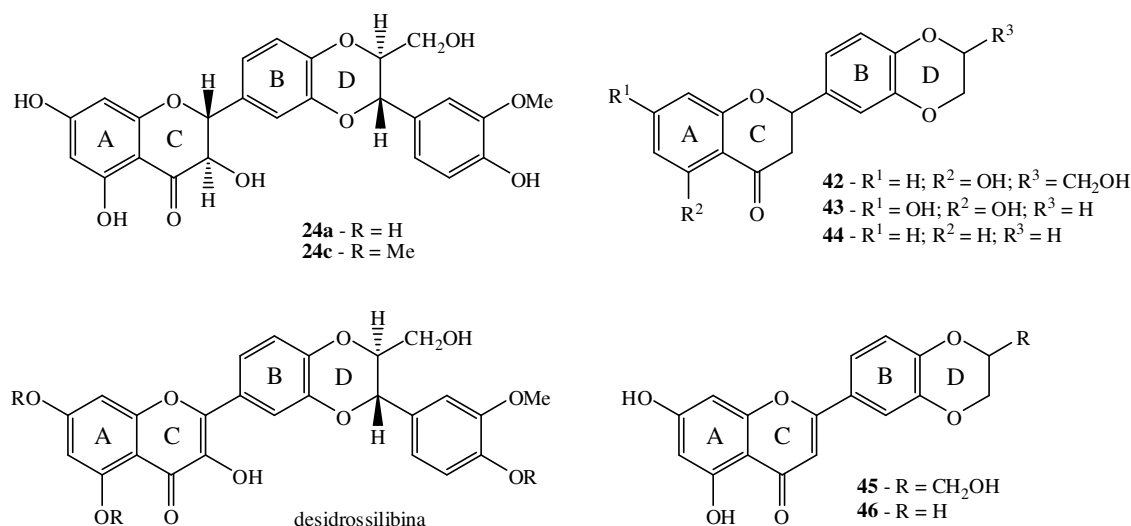
Kurkin, em 2003, no seu artigo de revisão sobre plantas medicinais, destaca a “Saint-Mary Thistle” (*Silybum marianum*) como recurso de medicamentos, apresentando-a como uma matéria-prima para formulações hepatoprotectoras e antioxidantes.<sup>100</sup> Refere que as propriedades hepatoprotectoras destas formulações se deve ao alto teor de flavanolinhãos, classificando-os como uma classe rara de compostos fenólicos como sejam a silibina, isossilibina, desidrossilibina, silidianina e silicristina, silimonina e silandrina, etc. Refere ainda que o mecanismo de acção dos flavanolinhãos se baseia na inibição de

reações envolvendo radicais livres, num decréscimo na concentração e actividade de produtos tóxicos de peróxidos e, ainda, restauro e estimulação do processo reparador no fígado.<sup>100</sup> Vários estudos têm sido realizados e recentemente foi efectuado um estudo pré-clínico para avaliar a segurança da uma nova formulação fitoquímica hepatoprotectora, denominada silimar, derivada do fruto da planta *Silybum marianum*.<sup>101</sup> O mecanismo da acção hepatoprotectora destas formulações (ex. silimarina<sup>95</sup> and silibinina<sup>100</sup>) está relacionado com o seu efeito antioxidante e de estabilização de membranas de hepatócitos.

Na medicina tradicional chinesa são utilizadas “formulações de linhanos” no tratamento de hepatites virais e protecção do fígado.<sup>102,103</sup>

No início do século XXI<sup>104,105</sup> demonstrou-se que flavolinhanos derivados da silibina, e derivados hemi-sintéticos desta, se apresentam como uma nova série de potenciais agentes modeladores da actividade da glicoproteína-P. No entanto, Křen *et al.*<sup>106</sup> demonstraram que novos derivados glicosilados da silibina, 4 a 30 vezes mais solúveis em água, apresentam actividade hepatoprotectora superior à do seu precursor silibina.

Um estudo<sup>107</sup> de relação estrutura-actividade de derivados sintéticos da silibina flavanonas **42-44** e flavonas **45** e **46**, demonstrou que o esqueleto base responsável pela sua actividade inibidora na libertação de anião superóxido em neutrófilos PMA-estimulados (“phorbol myristate acetate”) *via* inibição de translocação de PKC (“protein kinase C”) é o correspondente à estrutura **44**. A introdução de uma ligação dupla e de grupos hidroxilo nas posições C-5 e C-7 (**45** e **46**) não promove o aumento de inibição da libertação de anião superóxido. No entanto, a presença dos grupos hidroxilo fenólicos em C-5 e C-7 na silibina (**24a**) é essencial para a inibição da actividade da enzima *xantina oxidase*. Além disso, a introdução de uma ligação dupla no anel C de **42** e **43**, que origina derivados de flavonas (**45** e **46**), melhora consideravelmente o efeito antioxidante em todos os sistemas testados. Finalmente, a silibina (**24a**) e o seus derivados flavona (**45** e **46**) também capturam directamente radicais hidroxilo.



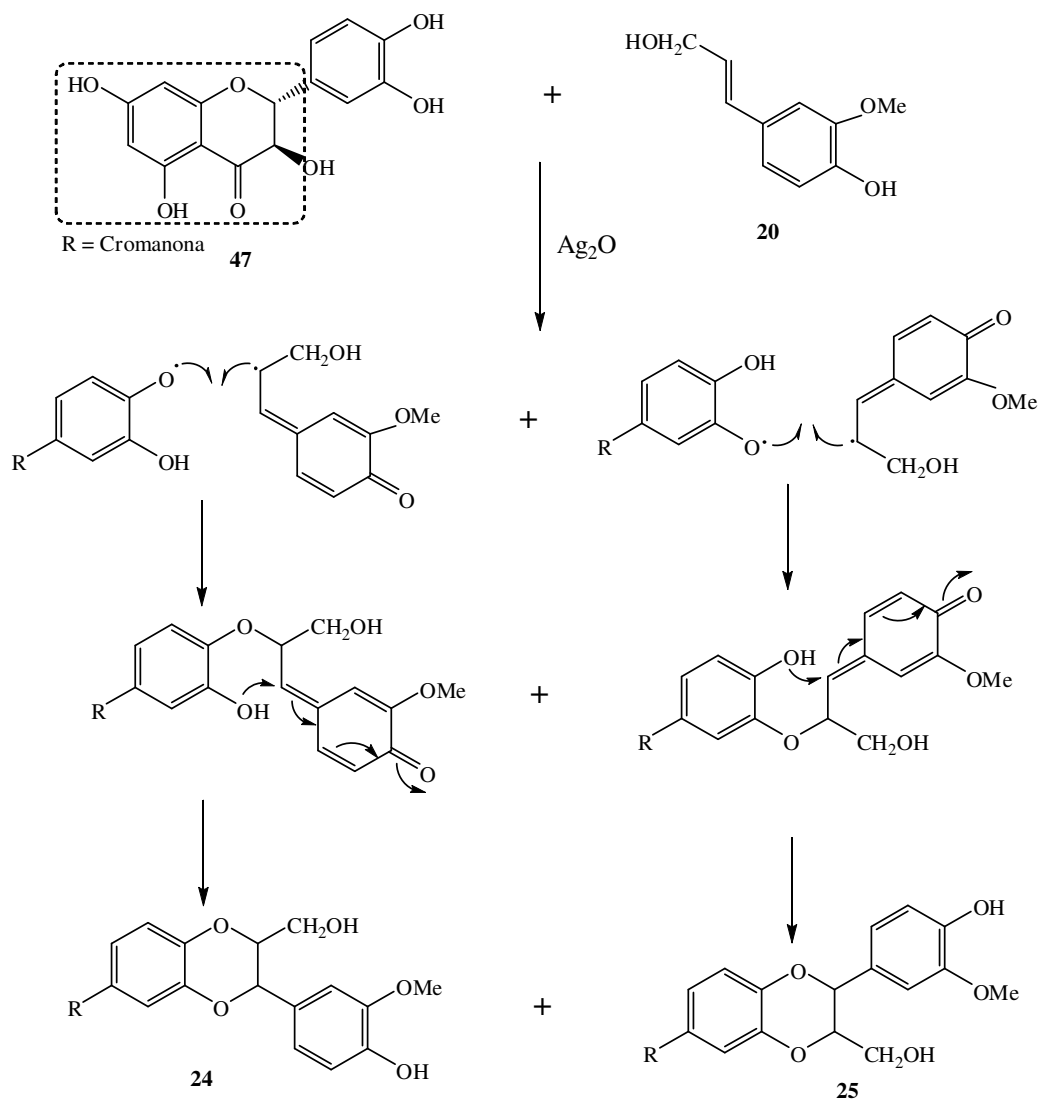
**Figura 67** Estrutura das moléculas testadas.

### 3.1.3 Métodos de síntese de flavolinhanos

Na natureza a rota clássica para formação da estrutura linhano envolve a reacção de acoplamento oxidativo directo de precursores estruturalmente simples. Desta forma, o método referido possibilita o acesso rápido a esqueletos de uma vasta gama de linhanos. A aplicação deste tipo de acoplamento em laboratório é limitada devido à falta de selectividade destas reacções. De forma a contornar este problema têm sido desenvolvidas outras estratégias de síntese para aumentar a selectividade destas reacções e obter os linhanos pretendidos.

Os estudos envolvendo a síntese de linhanos do tipo 1,4-benzodioxano implicam, numa primeira abordagem, o método biomimético utilizando o acoplamento oxidativo. Esta tem sido a metodologia mais extensamente utilizada ao longo dos anos. Merlini *et al.*, em 1980,<sup>108</sup> obtiveram uma mistura regioisomérica de silibina (**24**) e isossilibina (**25**) (apenas isómeros possuindo os substituintes do anel 1,4-benzodioxano em configuração-*trans*), por acoplamento da (2*R*,3*R*)-di-hidroquercetina (**47**) com álcool coniferílico (**20**) em presença de óxido de prata ( $\eta = 78\%$ ). Estes regioisómeros foram obtidos na proporção de 57:43 (**24**:**25**) quando analisada a mistura por HPLC. O mecanismo proposto para esta

reacção é o apresentado no Esquema 62, similar ao do proposto para o processo biossintético (Esquema 61).

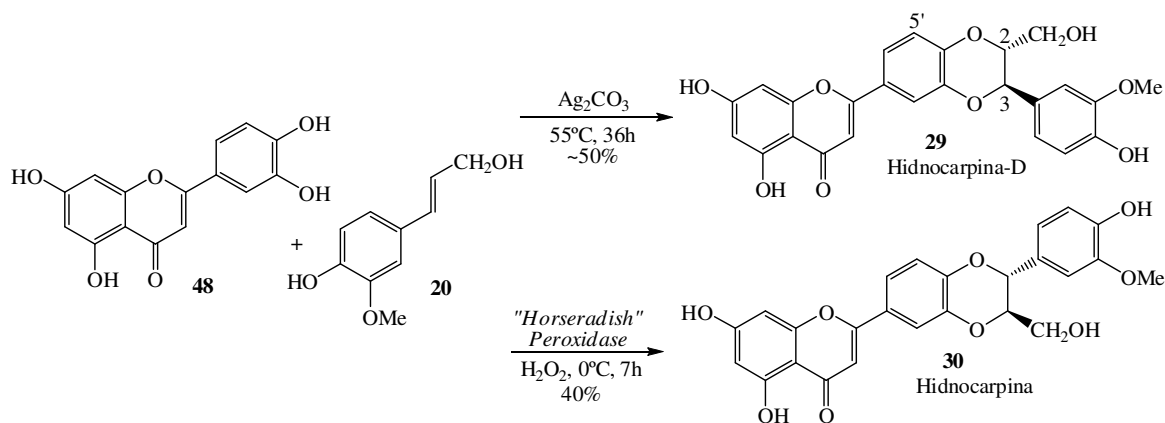


**Esquema 62**

Neste estudo demonstrou-se que a presença de grupos dadores ou sacadores de electrões no anel catecol influenciam fortemente a regioquímica da reacção e que os rendimentos da reacção diminuíam com a presença de grupos sacadores no anel catecol.

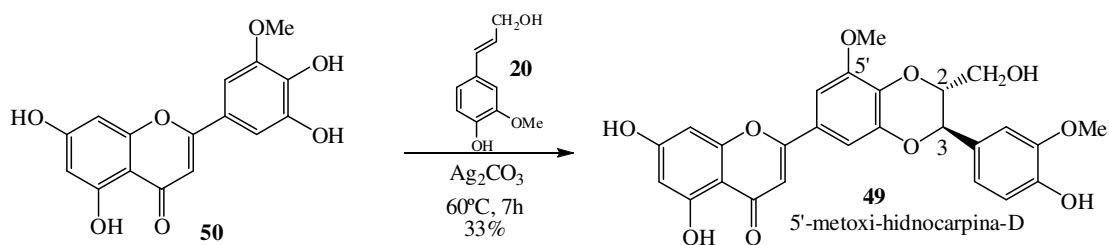
O acoplamento oxidativo radicalar entre a luteolina (**48**) e o álcool coníferílico (**20**) na presença de carbonato de prata resultou maioritariamente na obtenção da hidnocarpina-

D (**29**). O mesmo acoplamento, mas usando uma peroxidase e peróxido de hidrogénio, deu origem maioritariamente a hidnocarpina (**30**) (Esquema 63).<sup>109</sup>

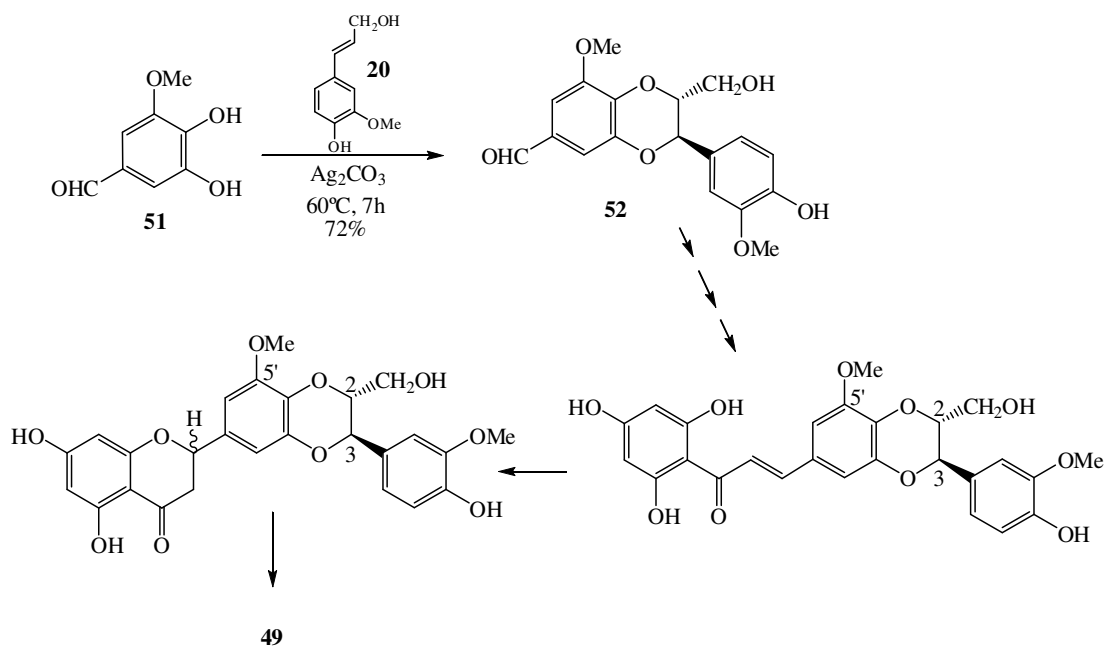


**Esquema 63**

Neste trabalho sintetizou-se a 5'-metoxi-hidnocarpina-D (**49** - Esquema 64) por dois métodos. Um deles envolveu o acoplamento directo entre o flavonóide selgina (**50**) e o álcool coniferílico (usando carbonato de prata), originando predominantemente o linhano possuindo o grupo arilo em C-3 da unidade 1,4-benzodioxano com 33% de rendimento (Esquema 64). A outra metodologia envolveu a formação prévia do anel 1,4-benzodioxano através do acoplamento entre o 3,4-di-hidroxi-5-metoxibenzaldeído (**51**) e o álcool coniferílico. Apresentando-se esta última reacção regioselectiva permitindo a formação do anel 3-arilo na unidade 1,4-benzodioxano **52** com um rendimento de 72%. Posteriormente foi construído o anel cromona obtendo-se o derivado pretendido (Esquema 65).



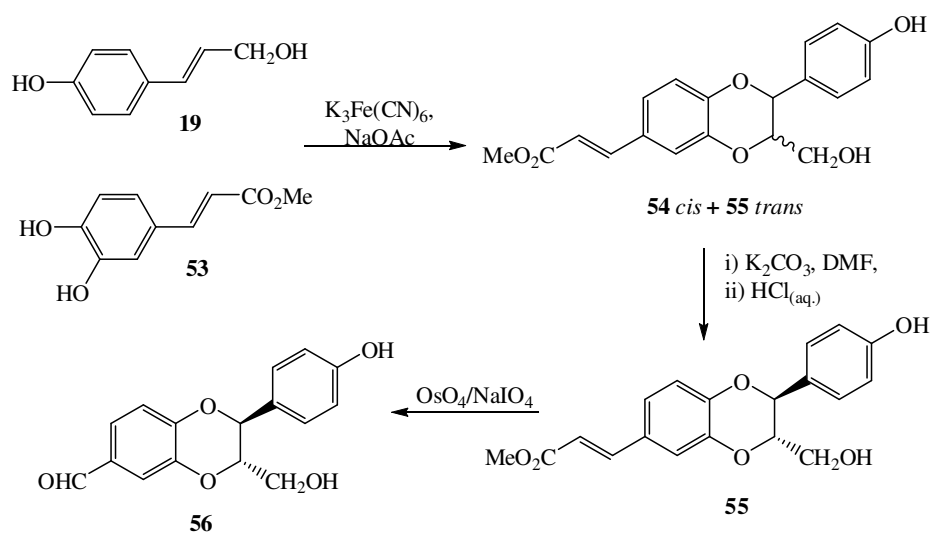
**Esquema 64**



Esquema 65

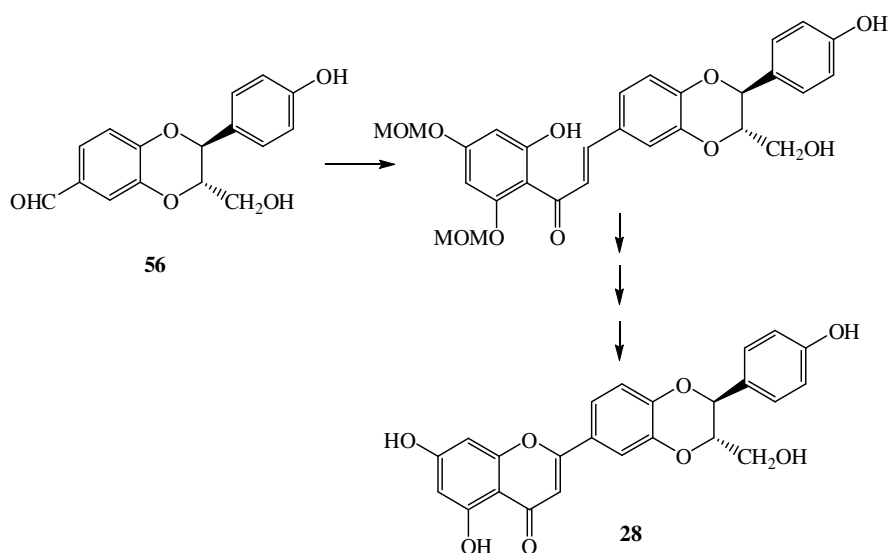
Outro agente oxidante muito útil neste tipo de reacções para a obtenção de linhanos é o hexacianoferrato de potássio  $[K_3Fe(CN)_6]$ . Este permite a obtenção predominante do regioisómero 2-arilo enquanto que o carbonato de prata e o óxido de prata permitem a obtenção preferencial do regioisómero 3-arilo.<sup>110</sup>

Têm sido referidos na literatura alguns métodos para contornar os problemas de falta de estereosselectividade que o acoplamento oxidativo acarreta, como seja a obtenção de regioisómeros e diastereómeros. A síntese da ( $\pm$ )-sinaiticina<sup>111</sup> utilizando o método de acoplamento oxidativo com o  $K_3Fe(CN)_6$  leva à formação regiosselectiva da unidade 1,4-benzodioxano (do tipo 2-arilo, **56**) (Esquema 66). Apesar de se ter promovido a formação de um único regioisómero 1,4-benzodioxano (**54** + **55**), a sua formação não foi estereosselectiva. Por epimerização da mistura de isómeros *cis* e *trans* formados obteve-se apenas o isómero **55** (*trans*). O 1,4-benzodioxano **56** foi obtido por tratamento do composto **55** com  $OsO_4/NaIO_4$ .



Esquema 66

Após a construção do intermediário chave **56**, com uma estereoquímica predefinida logo nos primeiros passos da síntese, para a síntese do linhano **28** pretendido, construiu-se a unidade cromona (Esquema 67).

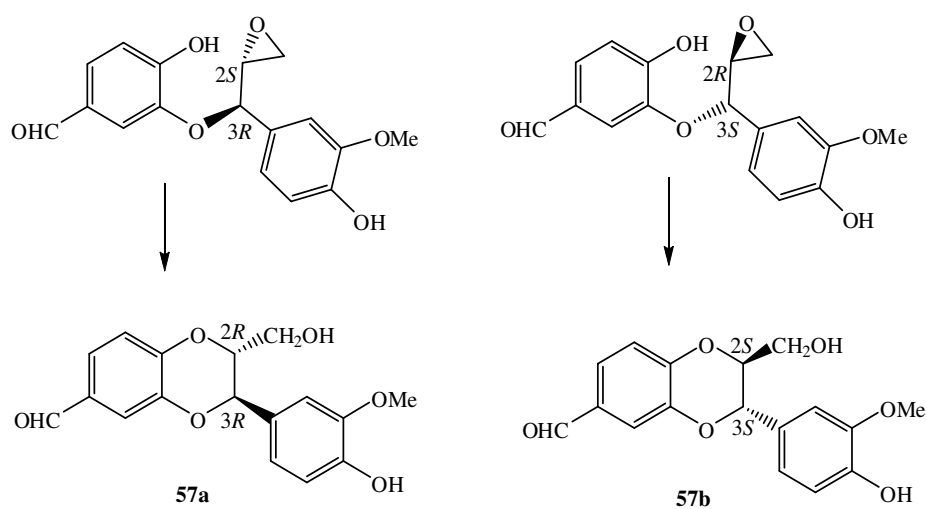


Esquema 67

Gu *et al.*<sup>112,113</sup> efectuaram o mesmo tipo de síntese enantioselectiva mas usando um catalisador assimétrico para obtenção de estruturas do tipo 2-hidroximetil-3-(4-hidroxi-

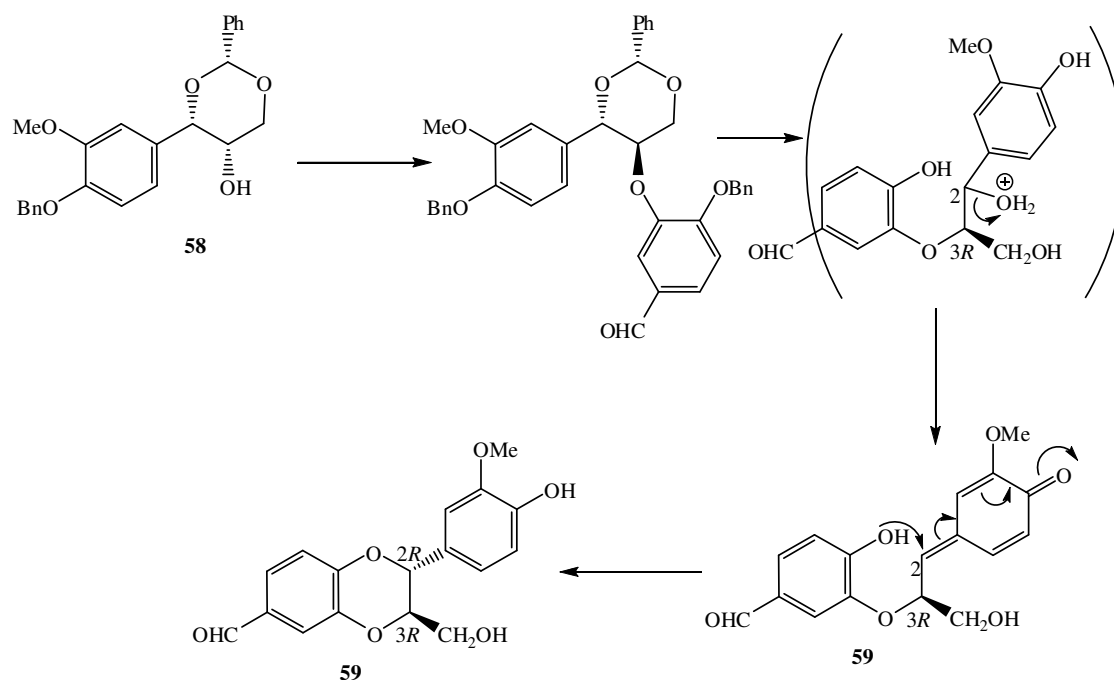


3-metoxifenil)-1,4-benzodioxano-6-carbaldeído (**57a,b**). Nesta reacção não ocorre acoplamento oxidativo, mas o processo sintético envolve epóxidos quirais como intermediários.

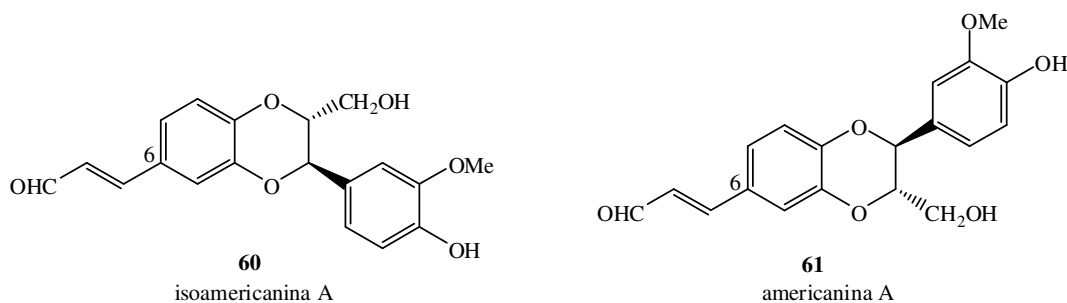


**Figura 68**

Chen *et al.*<sup>114</sup> apresentam a síntese enantiosseletiva de neolinhanos do tipo 1,4-benzodioxano partindo de um único isómero intermediário *erythro* **58** para originar **59** (Esquema 68).

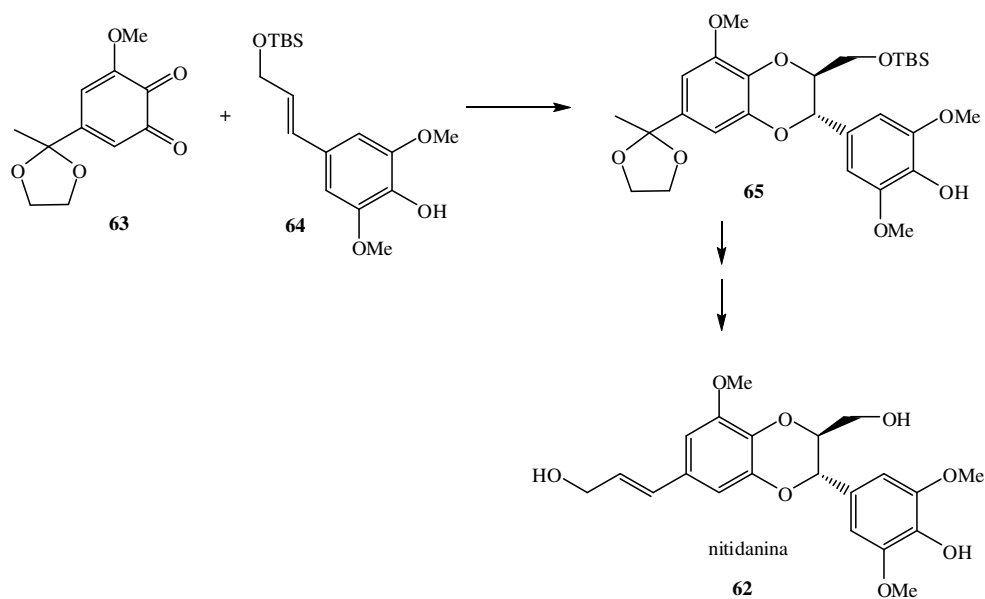


She *et al.*,<sup>115,116</sup> referiu uma síntese que possibilita neste caso a formação de um núcleo 1,4-benzodioxano contendo um grupo formiletenilo substituído na posição C-6. Neste caso não se pretendia fazer a construção de unidades cromona mas simplesmente sintetizar os neolinhãos isoamericanina A (**60**) e americanina A (**61**) (Esquema 69). Foi possível a obtenção destes regioisômeros por alteração do agente oxidante (**60** -  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  e **61** -  $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ ) no acoplamento oxidativo. Este tipo de intermediário seria ideal para a construção de 2-estirilcromonolinhanos.



Esquema 69

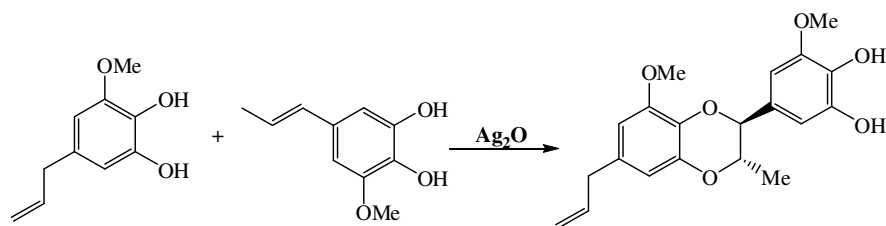
Kuboki *et al.*<sup>117</sup> descreveram a construção da unidade 1,4-benzodioxano que poderá igualmente funcionar como intermediário chave para a síntese de flavolinhanos. Sintetizaram a (±)-nitidanina (**62**) através de uma reacção hetero-Diels-Alder entre a *o*-quinona **63** e o álcool sinapílico protegido **64**, ambos adequadamente substituídos e/ou protegidos, originando o respectivo 1,4-benzodioxano **65**. O composto **65** deu origem à (±)-nitidanina (Esquema 70) que possui actividade antimalárica.



Esquema 70

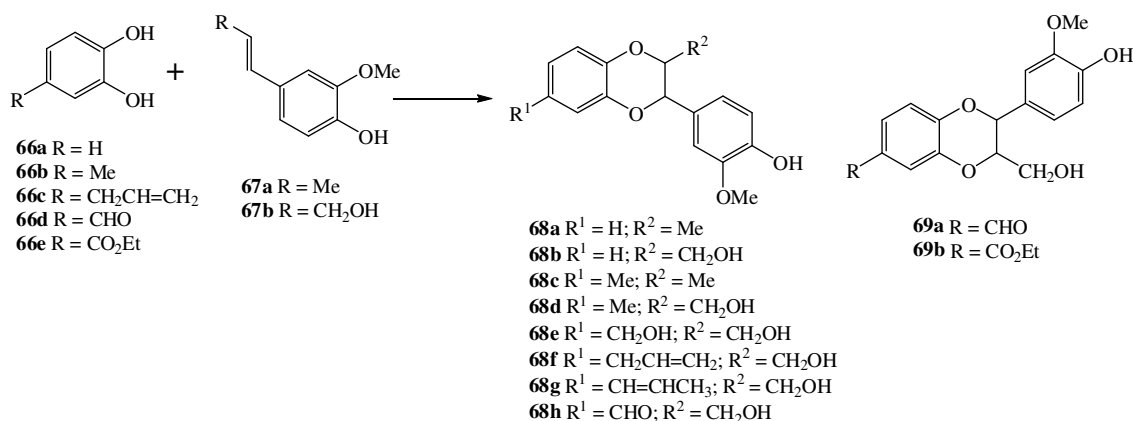
### Acoplamento Oxidativo – abordagem à metodologia desenvolvida entre 1975 e 1989

Em 1975 Merlini *et al.*<sup>118</sup> descreveram a síntese de um 1,4-benzodioxano natural [(±)-eusiderina] através do acoplamento oxidativo de 5-alil-3-metoxicatecol como 3-metoxi-5-propenilcatecol e utilizando o óxido de prata (0,5 equiv. molares). Nestas condições obtiveram o produto pretendido com um rendimento de 40%, verificando-se completa regio- e estereosselectividade (obtendo apenas o isómero *trans* - Esquema 71).

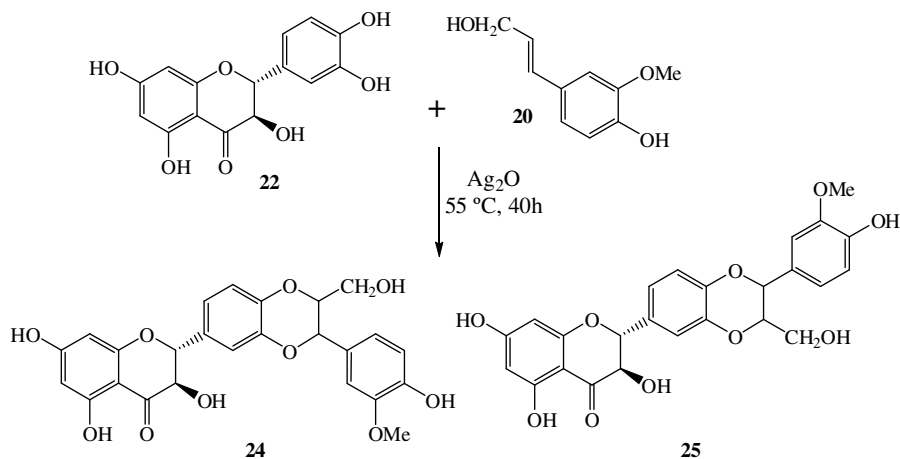


Esquema 71

Merlini *et al.*<sup>108</sup> mais tarde estudaram condições de acoplamento oxidativo na obtenção de 1,4-benzodioxanos (**66a-h** e **67a,b**) (Esquema 72), inclusive da silibina (Esquema 73). As reacções foram realizadas em misturas de benzeno com um solvente mais polar (acetato de etilo, metanol, acetona), dependendo da solubilidade dos reagentes e utilizaram quantidades equimolares de óxido de prata. Foram obtidos os 1,4-benzodioxanos pretendidos, embora os rendimentos não tenham excedido os 50%. Todos os compostos obtidos possuíam configuração *trans* em torno da ligação C-2 e C-3 (*J* 8 Hz). Neste estudo verificou-se que a alteração de um substituinte dador de electrões no anel catecol [metilo (**66b**) ou arilo (**66c**)] para um grupo sacador de electrões [formilo (**66d**) ou etoxicarbonilo (**66e**)] induzia a uma inversão da regiosselectividade, verificando-se que os rendimentos eram mais baixos neste último caso. Segundo estes autores, quando a unidade catecol possui um grupo sacador de electrões, o potencial de oxidação dos dois radicais *orto*-di-hidroxilo é similar, obtendo-se como consequência misturas de regioisómeros. A presença de um grupo dador de electrões promovia mais facilmente a oxidação do grupo hidroxilo em posição-*para*, induzindo a uma elevada regiosselectividade. Após optimização das condições reaccionais foi possível sintetizarem a silibina com um rendimento de 77% obtendo uma mistura de regioisómeros (57:43) (neste caso a silibina pode ser considerada como um catecol possuindo um grupo sacador de electrões) Esquema 73.



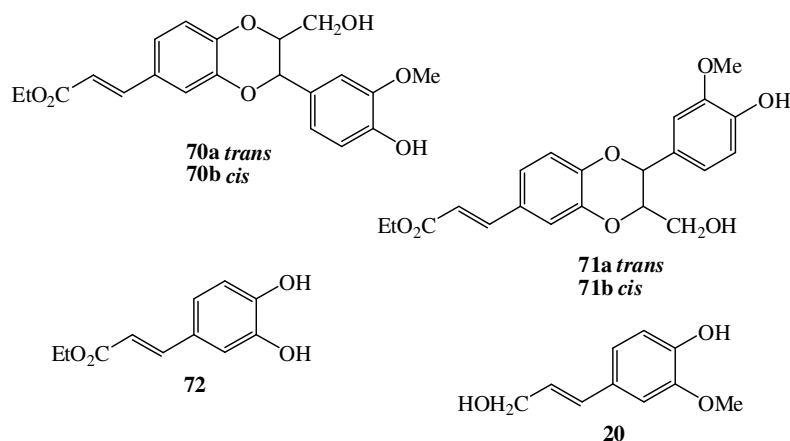
Esquema 72



Esquema 73

Em 1989, Antus *et al.*,<sup>110</sup> desenvolveram um estudo envolvendo a síntese regioselectiva de 2- e 3-aryl-1,4-benzodioxanos (**70** e **71** - Figura 69). Estes autores descrevem a síntese destes 1,4-benzodioxanos através do acoplamento oxidativo entre o cafeato de etilo (**72**) e o álcool coniferílico (**20**), utilizando um ligeiro excesso de prata (Ag<sub>2</sub>O ou Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) em misturas de benzeno/acetona, à temperatura ambiente, e utilizando o hexacianoferrato de potássio em misturas de água/acetona na presença de acetato de sódio. Os resultados do acoplamento apresentavam-se similares quando é utilizado o óxido de prata ou o carbonato de prata, promovendo a conversão quase completa dos reagentes (90-99%), observando-se ainda reacções paralelas de homo-acoplamento do álcool

coniferílico. Em ambos os casos obtiveram-se misturas regioisoméricas possuindo configuração *trans* em C-2 e C-3. Verificou-se que a utilização do óxido ou do carbonato de prata permitia a obtenção do 3-aryl-1,4-benzodioxano (*trans*), tendo-se também isolado o seu diastereómero *cis* (compostos **70b** e **71b** - Figura 69). A análise por HPLC da mistura estereoisomérica permitiu verificar que o anião do agente oxidante também influenciava a regioquímica da reacção de acoplamento. O uso de carbonato de prata origina maior regiosselectividade (25:1) comparativamente com o óxido de prata (19:1). Também se observa a formação de um dímero do álcool coniferílico, o que comprova a fraca electrofilicidade de um radical que se forma a partir do álcool coniferílico. O acoplamento do cafeato de etilo com álcool coniferílico, na presença de hexacianoferrato de potássio como agente oxidante revelou uma alteração da regiosselectividade da reacção (9:1 – **71:70**) e a quantidade de outros compostos foi significativamente inferior (<1%). Nesta reacção obtiveram-se quer os isómeros *cis* quer os *trans*. Estando esta reacção sujeita ao controlo termodinâmico, o fecho do anel no intermediário origina um anel fundido com configuração *cis* ou *trans* com a mesma razão dos regioisómeros *cis/trans* no caso de ambos os compostos 2- e 3-arilo (1:5 *cis:trans*).

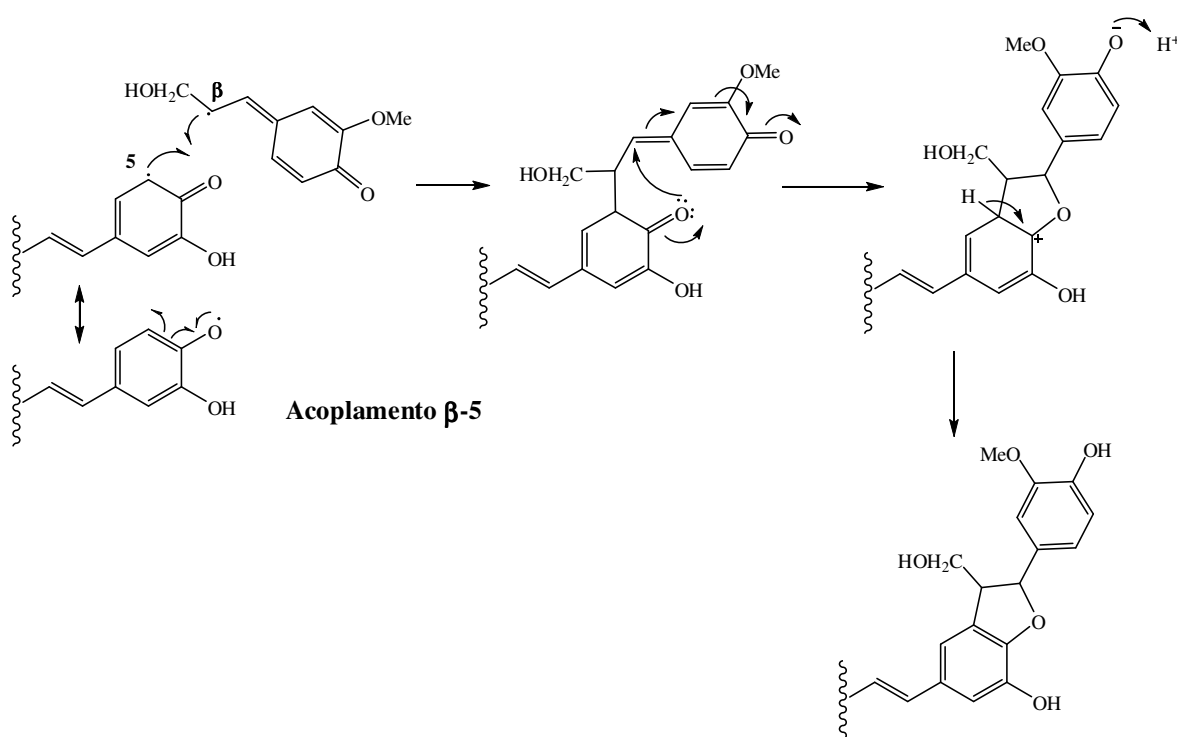


**Figura 69** Representação dos linhanos regioisoméricos **70** e **71** (mistura de isómeros *cis* e *trans*), cafeato de etilo (**72**) e álcool coniferílico (**20**).

**Acoplamento Oxidativo – abordagem ao mecanismo tendo por base a literatura**

Já foi referido, o tipo de acoplamento que habitualmente ocorre entre um catecol e um fenilpropenol é do tipo  $\beta$ -O-4. Desta forma remete-se para o exemplo do Esquema 62.

Outro exemplo de acoplamento que pode ocorrer neste tipo de reacções é o do tipo  $\beta$ -5 (Esquema 74). Neste esquema encontra-se representado o mecanismo proposto para formação do linhano do tipo 2,3-di-hidro-1-benzofurano.

**Esquema 74**

Em 1980 Merlini *et al.*<sup>108</sup> atribuíram a possibilidade de formação dos dois radicais fenoxilo, em catecóis que possuíam substituintes sacadores de electrões, ao facto do potencial de oxidação desses dois fenóis ser similar, resultando daí a formação dos dois regioisómeros. Em 2003 Sefkow<sup>119</sup> apresentou no seu artigo de revisão uma possível explicação para a formação dos regioisómeros. Ele considera que os sais alcalinos da prata que se encontram suspensos nos solventes orgânicos apróticos, desprotonam lentamente os grupos OH antes da remoção do electrão. Assim o protão mais ácido do hidroxilo em C-4 é desprotonado mais rapidamente que o menos ácido em C-3. Uma vez formado o

fenolato, uma rápida e irreversível transferência do electrão para a prata ocorre, e o radical fenóxilo, reage com o radical mais estável do álcool coniferílico. A formação da mistura regioisomérica corresponde à razão de acidez dos dois grupos OH.

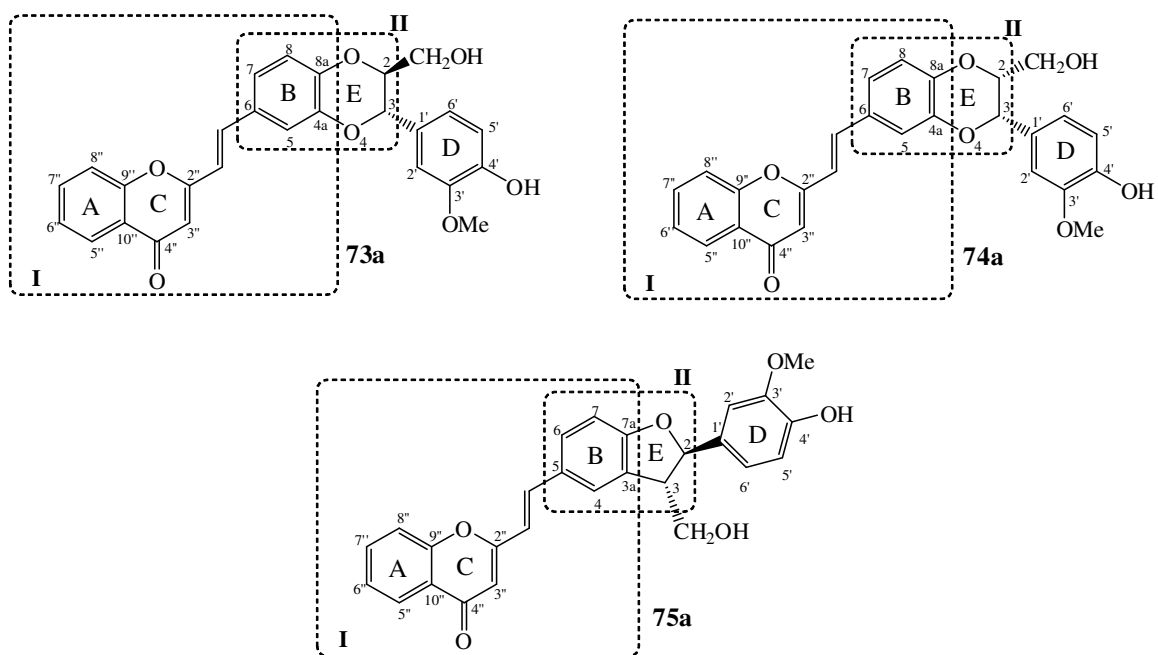
### 3.1.4 Nomenclatura de (*E*)-2-estirilcromonolinhanos

O objectivo deste trabalho foi sintetizar (*E*)-2-estirilcromonolinhanos por acoplamento oxidativo de (*E*)-2-estirilcromonas com o álcool coniferílico, reproduzindo o método biomimético da biossíntese de flavolinhanos nas plantas. Os acoplamentos pretendidos neste trabalho eram do tipo  $\beta$ -O-4, isto é, resultando da reacção entre o radical fenóxilo na posição 4 da unidade catecol com o radical mais estável do fenilpropenóide que se encontra, normalmente, estabilizado na posição  $\beta$ .

A designação de (*E*)-2-estirilcromonolinhanos resulta do facto destes compostos possuírem no seu esqueleto estrutural unidades de (*E*)-2-estirilcromonas, e o grupo arilpropanol, que se inclui na unidade 1,4-benzodioxano (parte **II** da estrutura **73a** e **74a**), ou na unidade 2,3-di-hidro-1-benzofurano (parte **II** da estrutura **75a**). O sistema de numeração adoptado neste trabalho é o apresentado na Figura 70 seleccionando-se o núcleo 1,4-benzodioxano ou o núcleo 2,3-di-hidro-1-benzofurano como heterociclo principal.<sup>109,110</sup>

Desta forma o composto **73a**, como exemplo, designar-se-á por (*E*)-(2*S*\*,3*S*\*)-6-[2-(cromon-2-il)etenil]-2-hidroximetil-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,4-benzodioxano.





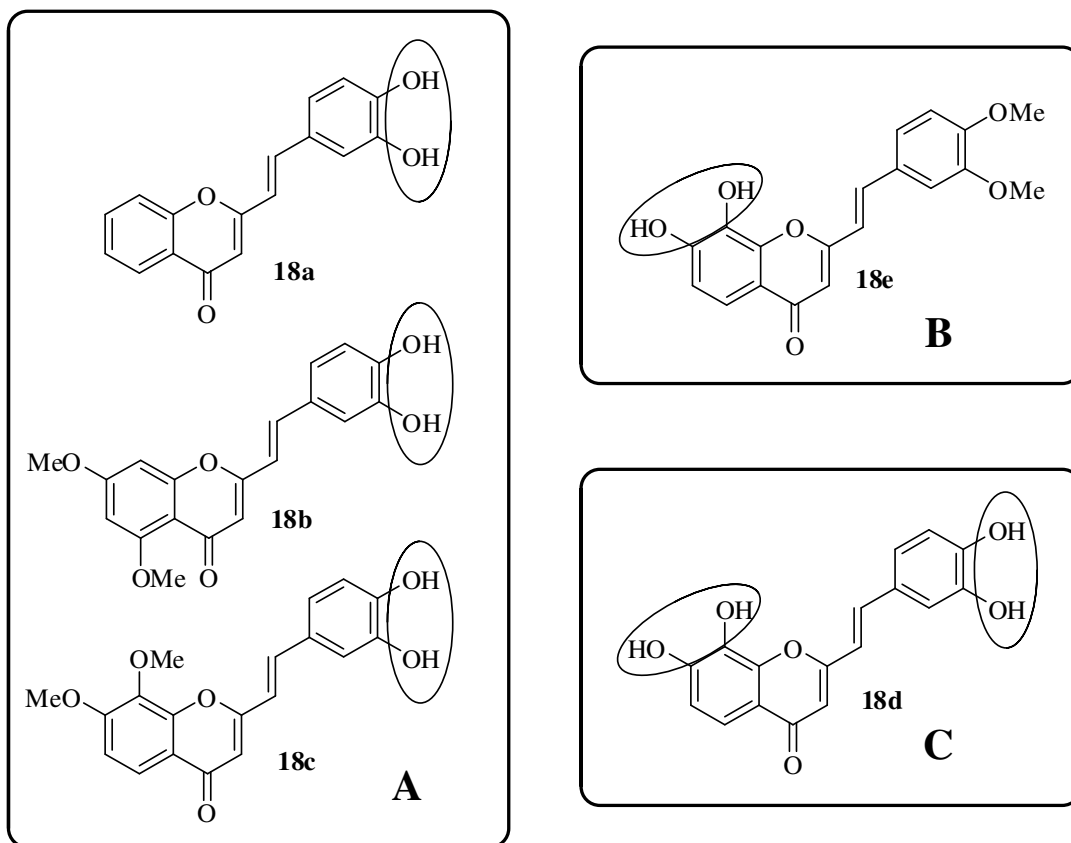
**Figura 70** Estrutura química de (*E*)-2-estirilcromonolinhanos **73a** e **74a** e **75a**.



### 3.2 Síntese de (*E*)-2-estirilcromonolinhanos por acoplamento oxidativo

Os compostos do tipo (*E*)-poli-hidroxi-2-estirilcromonas têm demonstrado importantes actividades biológicas, como já foi referido no Capítulo 2, entre as quais se podem destacar a actividade antioxidante e inibidora da enzima *xantina oxidase*. Tendo em consideração as propriedades bioactivas apresentadas pelos flavolinhanos referidas anteriormente, principalmente linhanos contendo a unidade 1,4-benzodioxano, neste trabalho efectuámos a síntese de novos derivados de linhanos por acoplamento oxidativo de três (*E*)-poli-hidroxi-2-estirilcromonas com o álcool coniferílico. Desta forma obtivemos novos (*E*)-2-estirilcromonolinhanos potencialmente activos (devido às semelhanças estruturais com análogos naturais).

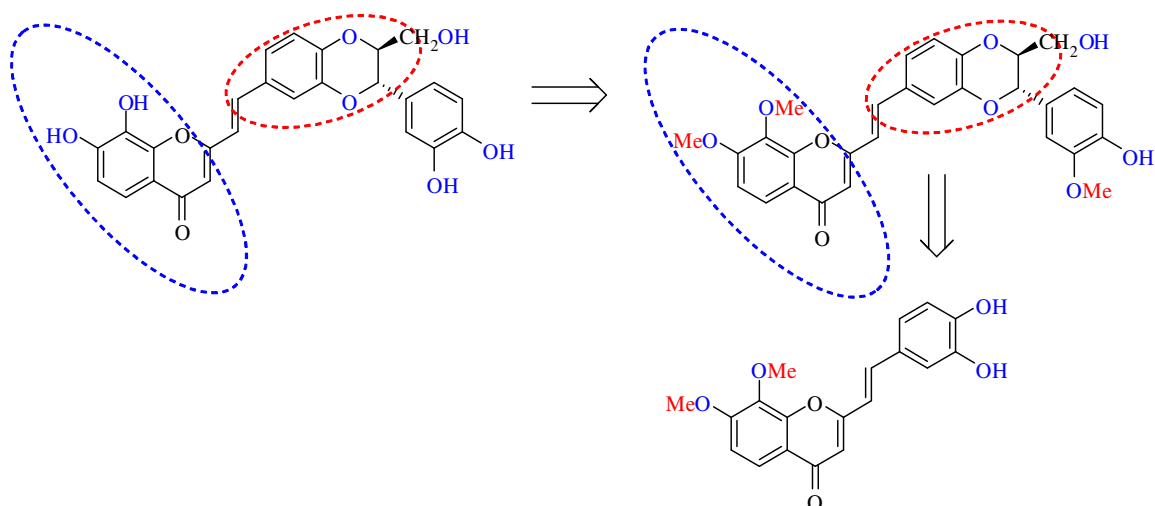
Nesta parte do trabalho os reagentes de partida são as (*E*)-*o*-di-hidroxi-2-estirilcromonas cuja síntese e caracterização estrutural foram descritas no Capítulo 2 desta tese [Capítulos 2.2 (pág.101) e 2.3 (pág.123)]. As séries de (*E*)-poli-hidroxi-2-estirilcromonas sintetizadas encontram-se subdividas em três subgrupos (**A**, **B** e **C**) como se apresenta na Figura 71.



**Figura 71** Séries de (*E*)-*o*-di-hidroxi- e tetra-hidroxi-2-estirilcromonas.

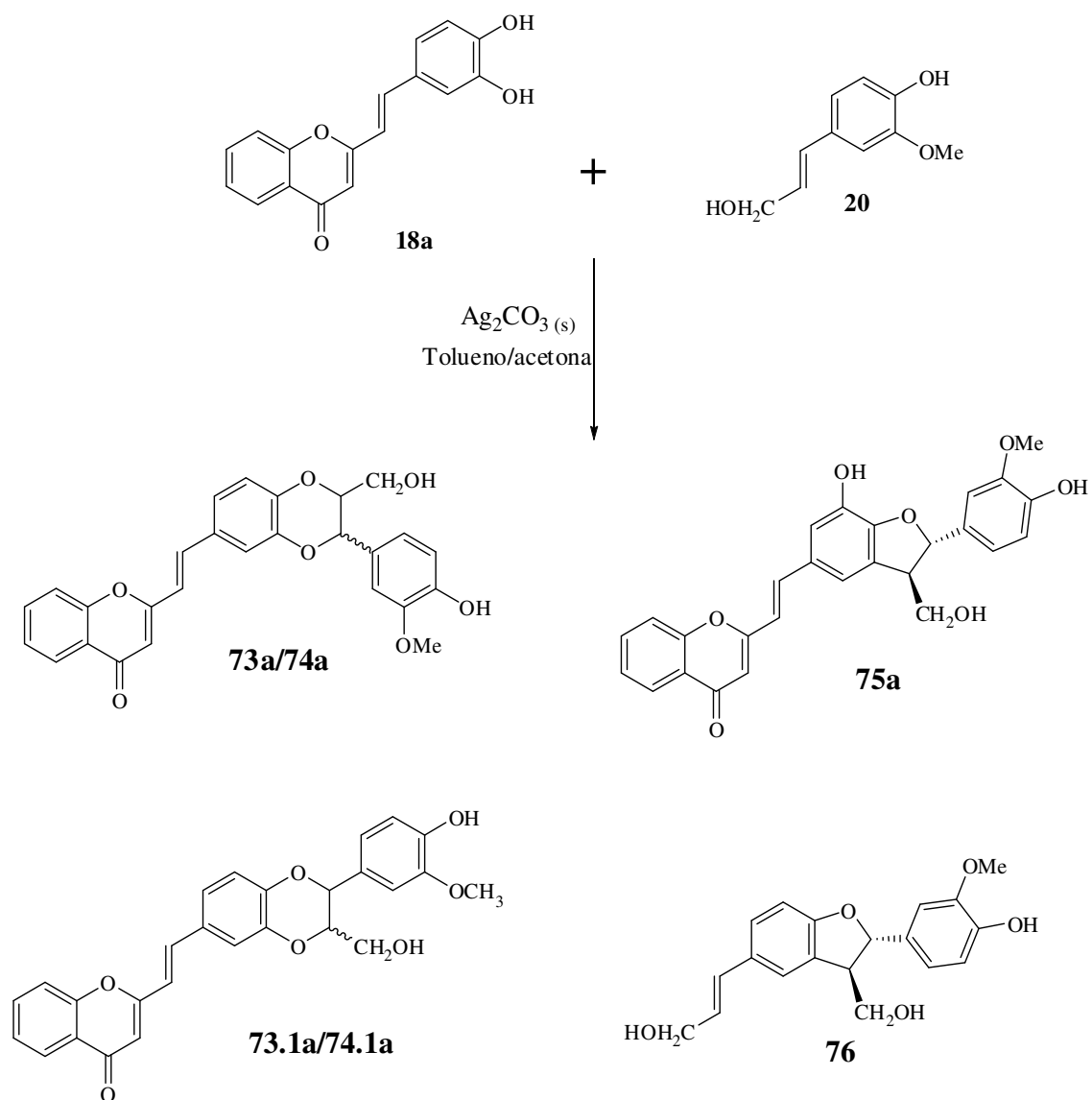
A razão da unidade *o*-di-hidroxifenilo (estrutura catecol) se encontrar numa posição pré-definida na (*E*)-2-estirilcromona advém do interesse de se sintetizarem linhanos possuindo unidades 1,4-benzodioxano em partes distintas da molécula de (*E*)-2-estirilcromona. No caso da estrutura C poder-se-ia obter um linhano contendo duas unidades 1,4-benzodioxano.

No Esquema 75 apresenta-se a retrosíntese de um derivado de (*E*)-poli-hidroxi-2-estirilcromonolinhano, evidenciando-se a necessidade da protecção diferenciada dos grupos hidroxilo, a qual se apresenta de extrema importância nesta fase.



Esquema 75

A síntese de flavonolinhanos por acoplamento oxidativo do flavonóide di-hidroilado com derivados de álcoois cinâmicos processa-se *via* radicalar, sendo que a presença de um substituinte sacador de electrões na unidade catecol<sup>108</sup> torna similar o potencial de oxidação-redução dos grupos hidroxilo presentes nessa unidade. Desta forma, supõe-se que não haja elevada selectividade na formação de um dos radicais fenoxilo e consequentemente uma falta de regiosselectividade na reacção. Para além deste facto, o próprio álcool coniferílico poderá, para além dos produtos resultantes do acoplamento com a unidade catecol, originar produtos resultantes de dimerização. Isto é, se o radical do fenoxilo for menos reactivo que o radical do álcool coniferílico, haverá maior propensão para este reagir com outro radical do álcool coniferílico numa reacção de homoacoplamento (dimerização). Supõe-se que a reacção de acoplamento da (*E*)-3',4'-di-hidroxi-2-estirilcromona **18a** com o álcool coniferílico **20**, na presença de Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, poderá originar produtos resultantes de vários acoplamentos (**73a/74a**, **73.1a/74.1a** e **75a**), inclusive o resultante entre dois radicais de álcool coniferílico **76** (Esquema 76).<sup>108,110,120,121</sup>



Esquema 76

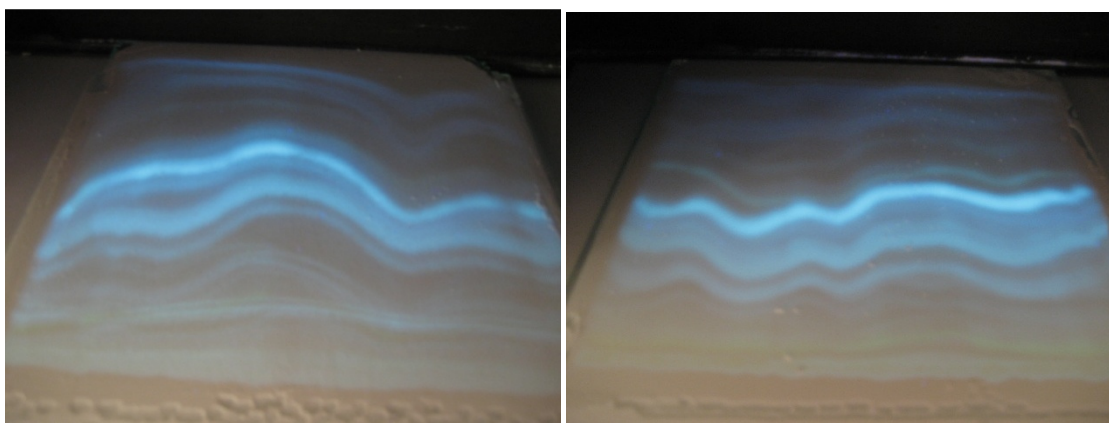
### 3.2.1 Síntese de (*E*)-(2*R*\*,3*R*\*)-6-[2-(cromon-2-il)etenil]-2-hidroxi-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,4-benzodioxano, **73a**

#### 3.2.1.1 Estudo das condições reaccionais para o acoplamento oxidativo entre **18a** e **20**

O ajuste das condições experimentais na síntese dos linhanos foi efectuado utilizando a (*E*)-2-estirilcromona **18a**, uma vez que era o composto mais simples e também o que foi sintetizado em maior quantidade. Estas condições experimentais seriam usadas em acoplamentos em maior escala e em acoplamentos com as (*E*)-2-estirilcromonas **18c** e **18d**. O estudo foi acompanhado recorrendo às técnicas de RMN de  $^1\text{H}$ , e quando necessário de  $^{13}\text{C}$ .

Iniciou-se o estudo desoxigenando a solução de catecol **18a** e um pequeno excesso de álcool coniferílico (1,1 equiv. molares) em tolueno/acetona (2:1), borbulhando azoto, na ausência de luz, durante 5 minutos. Observou-se que a mistura de solventes utilizada apenas permitia a dissolução parcial da (*E*)-2-estirilcromona. Após a adição de carbonato de prata (1,2 equiv. molares) a mistura reaccional alterou imediatamente a sua cor de amarela para preto. A mistura reaccional foi deixada durante a noite, à temperatura ambiente, após se ter verificado que ao fim de 4 h de reacção ainda existia (*E*)-2-estirilcromona de partida, apesar de já se terem formado alguns produtos. Como não se verificou evolução da reacção durante o período da noite, aqueceu-se a mistura reaccional (50°C) durante 7 h. O término da reacção foi efectuado removendo os sólidos da mistura reaccional por filtração, os quais foram armazenados em local apropriado (resíduos de prata colocados num depósito contendo ácido nítrico diluído). Verificou-se que o processo de filtração da mistura por um funil contendo celite era ineficiente, uma vez que esta retinha os compostos corados. Posteriormente optou-se por filtrar a mistura reaccional através de papel de filtro e com sucção. Após evaporação do solvente obteve-se um resíduo amarelo claro, que era insolúvel em etanol e em acetona. Efectuou-se coluna de sílica gel para purificação da mistura reaccional, mas verificou-se que os compostos se aderiam muito à sílica sendo difícil a sua remoção mesmo com acetona, embora o metanol removesse alguns desses compostos. Os produtos eluídos desta coluna foram repurificados

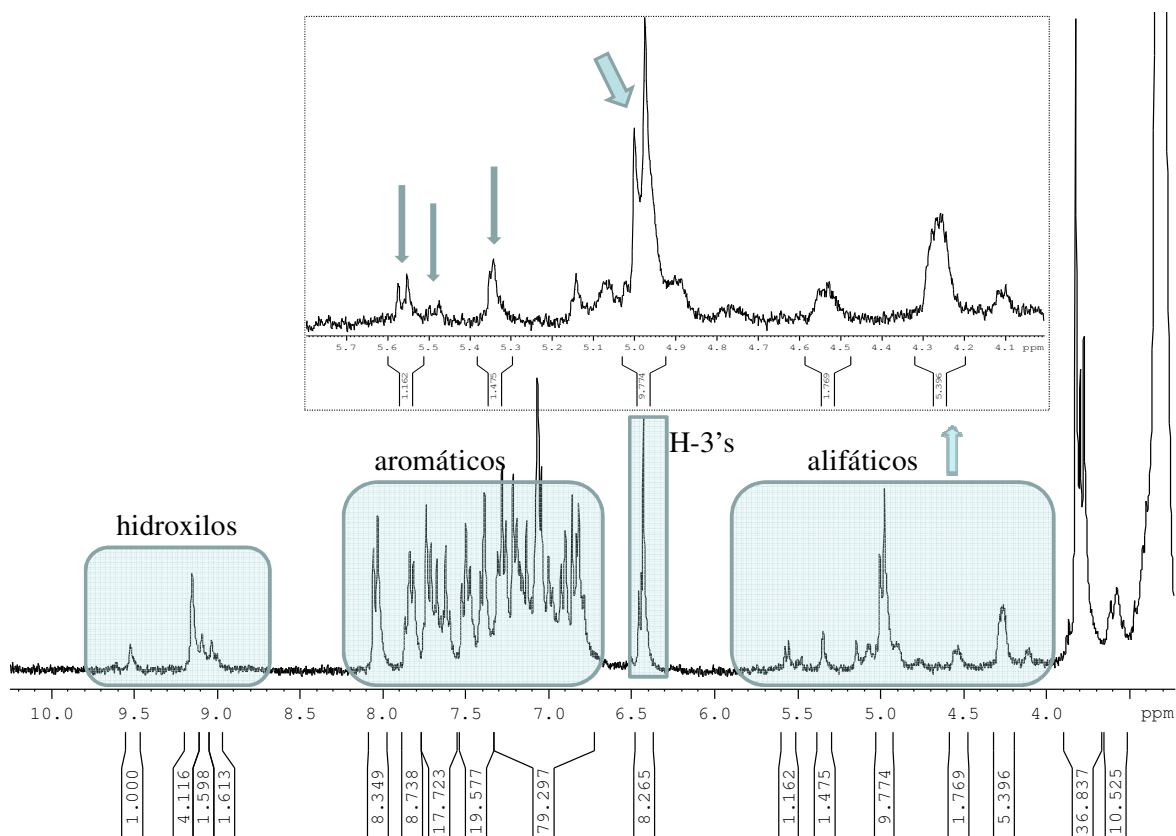
em cromatografia em camada fina, com elevados tempos de eluição (câmara de eluição semi-aberta). A purificação também se revelou um processo bastante difícil porque obtinham-se misturas de compostos em cada fracção recolhida (Figura 72). Estas purificações permitiram o isolamento de alguns produtos, entre os quais o produto maioritário resultante do acoplamento pretendido, o linhano **73a**.



**Figura 72** Cromatografia em camada fina, que por vezes também se tornava ineficiente para obtenção dos compostos puros.

O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do resíduo obtido da reacção (Figura 73) revelou-nos que se formaram pelo menos 4 produtos resultantes do acoplamento oxidativo. Na zona alifática surgem, pelo menos, quatro dupletos característicos de um dos prótons do anel 1,4-benzodioxano ou 2,3-di-hidro-1-benzofurano, dependendo da regioquímica da reacção. Verifica-se também que dos dupletos identificados, três deles apresentam uma constante de acoplamento de 7-8 Hz, característico de uma configuração *trans* do heterociclo formado, e o quarto duplete possuía uma constante de acoplamento de 2 Hz, indicativo de uma configuração *cis*. A integração destes sinais permitiu concluir que o composto possuindo o duplete a  $\delta$  4,9 ppm é o maioritário *trans*. Na zona aromática, onde se encontram todos os prótons das unidades de (*E*)-2-estirilcromona e do grupo fenilo do álcool coniferílico não foi possível efectuar grandes atribuições, pelo menos na mistura, e na zona de maior frequência surgem aparentemente quatro singletos largos característicos dos grupos hidroxilo provenientes do álcool coniferílico.





**Figura 73** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da mistura reaccional obtida no acoplamento oxidativo da (*E*)-2-estirilcromona **18a** com o álcool coniferílico **20**.

De seguida alterou-se a quantidade de agente oxidante para o dobro com o intuito de compensar eventuais perdas do composto, uma vez que ele é sensível à luz, ao ar e à humidade. Verificou-se que se obtinha ainda uma mistura de compostos, sendo um deles maioritário.

Também houve necessidade de se verificar se o meio anidro favorecia a estereoquímica da reacção. Desta forma, efectuou-se a reacção usando acetona e tolueno secos, tendo-se verificado um aumento da estereosseletividade, verificando-se que o isómero *cis* se formou em maior quantidade comparativamente à proporção formada nas reacções anteriores. Este resultado, embora interessante, não era o que nos interessava pois apenas pretendemos obter compostos com estereoquímica *trans*.

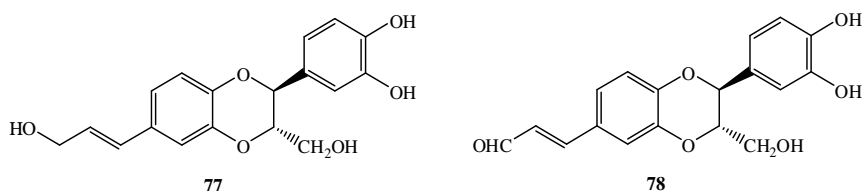
As condições experimentais estabelecidas para a reacção de acoplamento oxidativo da (*E*)-2-estirilcromona com o álcool coniferílico foram: 1,1 equiv. de álcool coniferílico, 2,1 equiv. de carbonato de prata, garantindo que a atmosfera da mistura reaccional fosse

sempre inerte, mesmo aquando da adição dos reagentes (por passagem de azoto). A reacção deve decorrer a 60°C, protegida da luz, sem secagem prévia dos solventes a utilizar e durante 24 h (período necessário para consumo total dos reagentes de partida).

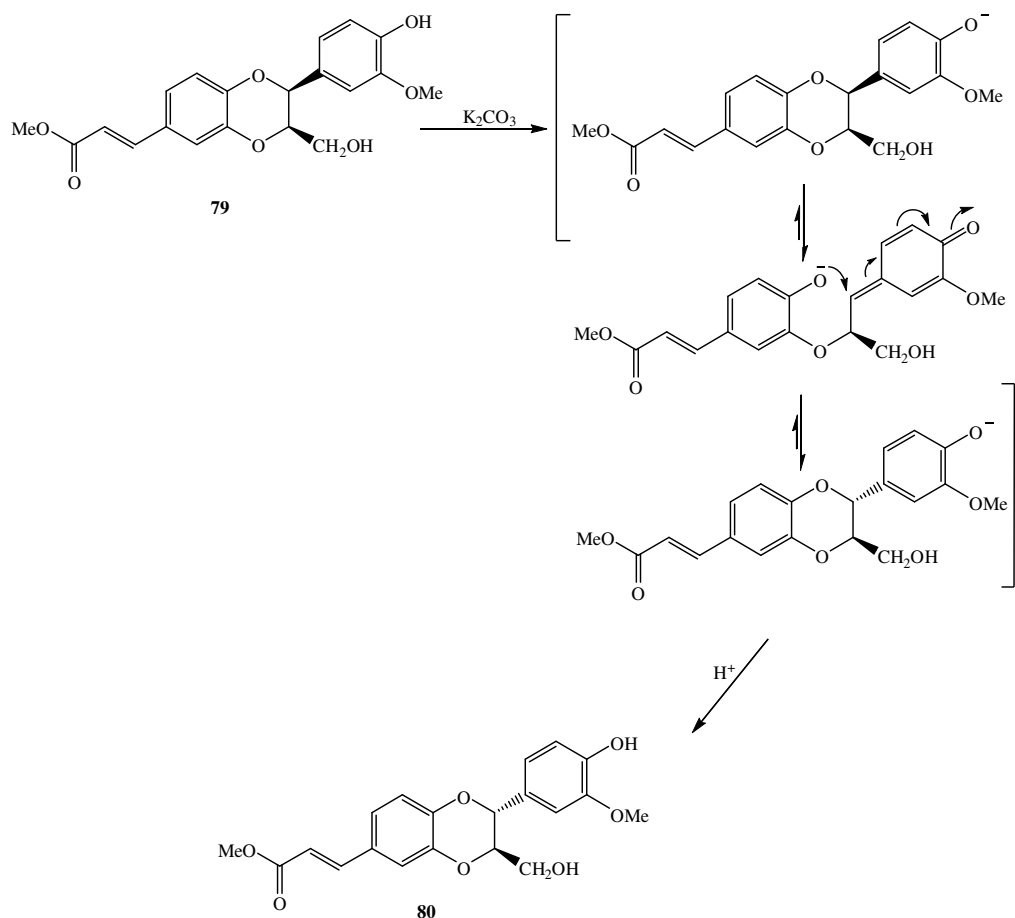
### 3.2.1.2 Estudos de epimerização da mistura reaccional obtida no acoplamento oxidativo entre 18a e 20

Verificando-se que existia um isómero *cis* na mistura reaccional, o que já seria de esperar pela informação recolhida na literatura referente à formação de diastereómeros, supõe-se então que apenas se tenha formado o diastereómero *cis* do linhano maioritário (1,4-benzodioxano do tipo 3-arilo). Esses autores recorriam a uma epimerização em meio alcalino para que fosse possível a conversão do isómero *cis* em *trans*, como se apresentará de seguida.

She *et al.*<sup>115</sup> desenvolveram uma síntese estereosselectiva de ésteres metílicos de americanol A **77** e americanina A **78** (Esquema 77), em que um dos passos finais era a conversão da mistura de isómeros *cis/trans* no respectivo isómero *trans*. Este procedimento consistia no tratamento da mistura diastereomérica com carbonato de potássio em DMF, à temperatura ambiente, durante 1h. O mecanismo de conversão do isómero *cis* **79** em *trans* **80** envolve, provavelmente, um intermediário quinonametídeo via clivagem selectiva da ligação O-C (Esquema 78). De forma a justificarem este mecanismo estabeleceram que quando o grupo hidroxilo fenólico em **79** se encontrava protegido com um grupo Me<sub>3</sub>Si, não se observava esta isomerização.



Esquema 77



Esquema 78

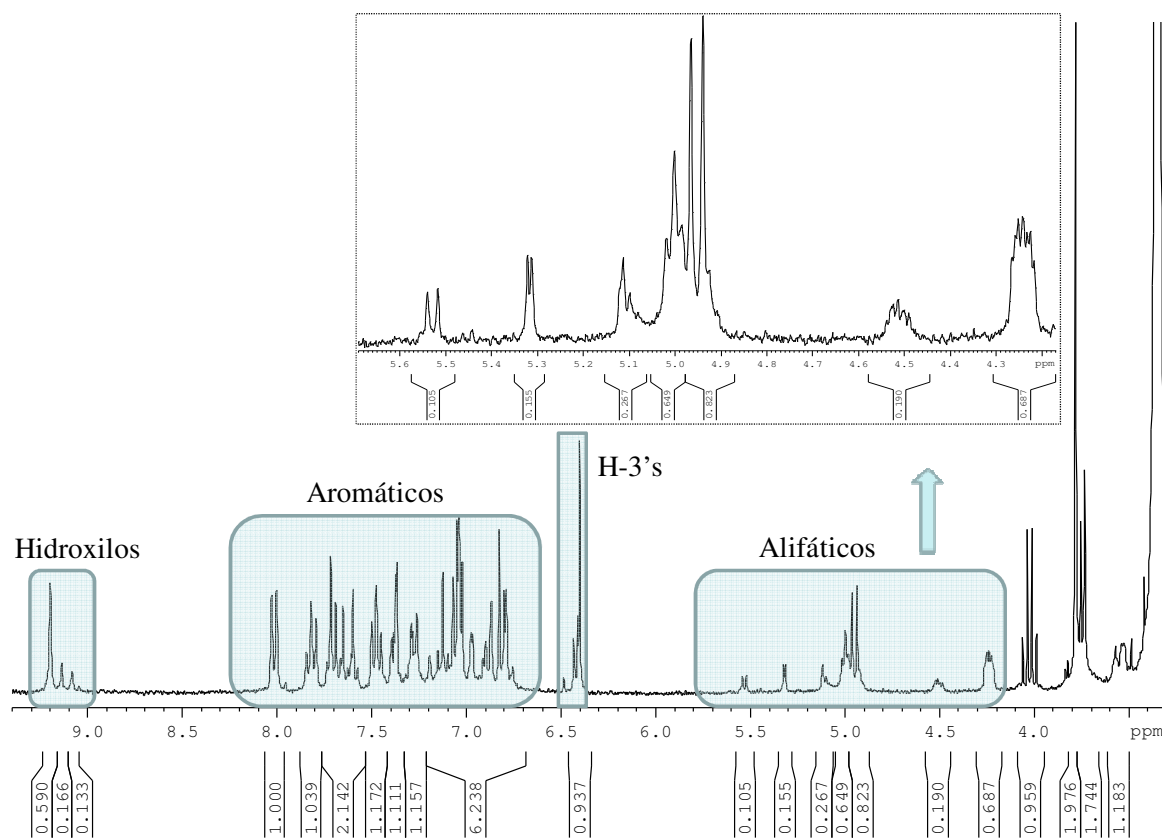
Esta metodologia continuou a ser utilizada pelos mesmos autores, aquando da síntese total de ( $\pm$ )-sinaiticina, efectuando com sucesso a conversão da mistura diastereomérica apenas no isómero *trans*.<sup>111</sup> Desta forma enriquece-se a mistura no isómero *trans*, reduzindo a quantidade de compostos obtidos ou eliminando mesmo um deles.

Aplicou-se esta metodologia à mistura de linhanos antes da purificação, adicionando um excesso de  $K_2CO_3$  (2,5 equiv. molares) em DMF. A reacção decorreu à temperatura ambiente e foi monitorizada por RMN de  $^1H$  ao longo do tempo, tendo-se verificado que após 20 h de reacção existe uma redução quase total do sinal correspondente ao protão H-3 do isómero *cis*. O aumento da integração do sinal do protão H-3 do isómero maioritário *trans* não pode ser acompanhada correctamente, uma vez que se encontra numa zona de sobreposição de sinais. A reacção de epimerização por períodos mais longos

permitiu verificar que após 30 h se verificava ainda conversão comparativamente às 20 h, mas após 41 h de reacção já não se observavam diferenças significativas relativamente às 30 h.

Ficou definido que na reacção de epimerização se utilizava 2,5 equiv. molares de base e solvente suficiente para dissolver a mistura de linhanos, decorrendo a reacção à temperatura ambiente durante 24 h.

Verificou-se que neste procedimento para além de se estar a enriquecer a mistura no isómero *trans* maioritário, também se promovia perdas, uma vez que se observava o desaparecimento do duplete que surge  $\delta$  5,46 ppm, correspondente a um protão no dímero do álcool coniferílico (Figura 74), estando-se desta forma a eliminar um produto que não interessava.



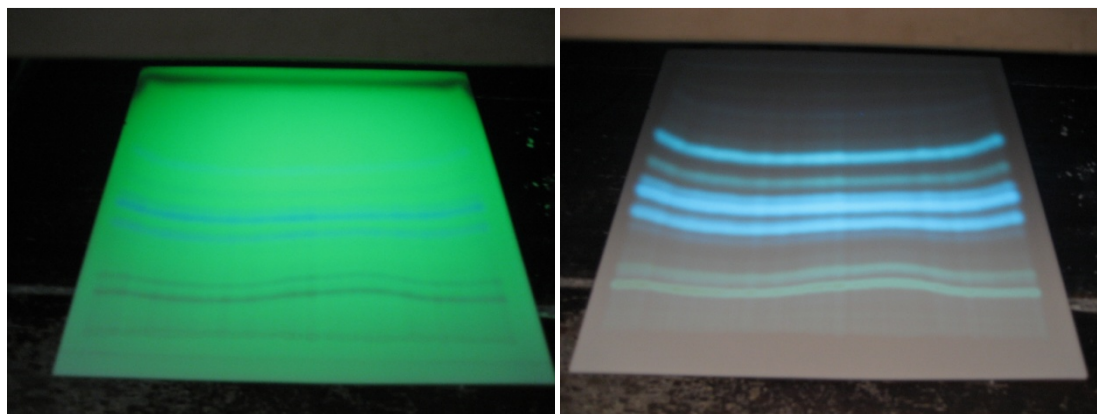
**Figura 74** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da mistura reaccional [obtida no acoplamento oxidativo da (*E*)-2-estirilcromona **18a** com o álcool coniferílico **20**], após epimerização.

Sousa *et al.*<sup>120</sup> descreveram um procedimento usando uma solução aquosa de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  para a epimerização da ( $\pm$ )-*cis*-kielcorina C em ( $\pm$ )-*trans*-kielcorina C. Este método

também foi testado neste trabalho para promover a conversão de um isómero *cis* em *trans*, mas sem sucesso. Verificou-se que a mistura de linhanos era insolúvel em água, mesmo depois de alcalinizada.

### 3.2.1.3 Purificação da mistura de linhanos obtida após epimerização

Uma das dificuldades na manipulação destes compostos deve-se à sua insolubilidade nos solventes orgânicos mais comuns, como sejam o diclorometano e o clorofórmio. A acetona revelou ser indispensável para a solubilização destes compostos. Desta forma os rendimentos calculados apenas contabilizam o composto isolado por cristalização, ou precipitação da mistura de linhanos em acetona quente e/ou fria. Quando a mistura de linhanos se aplicava em placas, esta tinha de estar dissolvida em acetona e a placa devia ser colocada quase de imediato na câmara cromatográfica para eluição (não deixando secar muito tempo). A mistura de solventes que promoveu melhor separação, em cromatografia em camada fina (sílica), foi clorofórmio/metanol (30:1). A mistura de compostos a aplicar em placas deveria estar diluída (dissolvida em clorofórmio/acetona) e estes tinham de ser eluídos num mínimo de 5 vezes na câmara cromatográfica. Neste procedimento o solvente que se encontra nas placas após eluição não deve secar na totalidade, pois se isso acontecer os compostos aderem muito à sílica, duplicando as manchas aquando da eluição seguinte. De referir que os compostos apresentavam forte fluorescência quando observados sob radiação ultravioleta (nas placas de sílica com indicador), e quando aplicados diluídos não era nítida a distinção entre o que se apresentava em maior ou menor quantidade, uma vez que as manchas apresentavam igual fluorescência. Na Figura 75 apresenta-se uma placa de sílica com indicador comercial (baixa espessura), observada sob luz de dois comprimentos de onda diferentes, apresentando as manchas correspondentes aos linhanos obtidos na reacção [após cinco eluições numa mistura de clorofórmio/metanol (30:1)].



**Figura 75** Cromatografia em camada fina da mistura de linhanos obtida por reacção entre a (*E*)-2-estirilcromona e o álcool coniferílico.

De entre as várias purificações efectuadas foi possível isolar alguns compostos numa forma mais pura e identificá-los. O linhano pretendido **73a** foi obtido maioritariamente. Supõe-se que o diastereómero *cis* que se tentou epimerizar (na mistura) seria do tipo 3-arilo e não do tipo 2-arilo. Isolou-se outro composto identificado como linhano **75a**, o qual possui uma estrutura do tipo 2,3-di-hidro-1-benzofurano. Outro composto, já caracterizado e amplamente conhecido, é um dos dímeros do álcool coniferílico, o álcool desidroconiferílico **76**. Outros autores também referem o isolamento de outro dímero do álcool coniferílico, o fenilcumarano,<sup>120</sup> mas nunca foi isolado e/ou identificado neste trabalho.

O rendimento para o linhano maioritário **73a** foi calculado apenas contabilizando o linhano que se cristaliza numa fase inicial, uma vez que as purificações não funcionaram muito bem. O rendimento obtido foi de cerca de 30%.

### 3.2.2 Síntese de linhano (*E*)-(2*R*\*,3*R*\*)-6-[2-(5,7-dimetoxicromon-2-il)etenil]-2-hidroximetil-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,4-benzodioxano, **73b**

A síntese dos linhanos por acoplamento oxidativo da (*E*)-3',4'-di-hidroxi-5,7-dimetoxi-2-estirilcromona **18b** com o álcool coniferílico, numa primeira abordagem não apresentou resultados satisfatórios, uma vez que a insolubilidade da cromona não permitiu

a ocorrência de reacção, recuperando-se a (*E*)-2-estirilcromona de partida. Numa segunda tentativa alterou-se a polaridade da mistura de solventes da reacção (tolueno/acetona; 3:7). Verificou-se que a cromona não reagiu na totalidade e por isso a mistura reaccional foi aquecida à temperatura de 60 °C durante 30 h. Terminou-se a reacção apenas para se confirmar que se estavam a formar os produtos de acoplamento oxidativo pretendidos. A purificação da mistura reaccional foi efectuada em placas de sílica [clorofórmio/metanol (30:1)] tendo-se isolado uma fracção menos polar identificada como o linhano pretendido (**73b**), o qual apenas foi possível caracterizar por RMN de <sup>1</sup>H. Isolou-se ainda de outra outra fracção, mais polar que a anterior, um composto que possuía no seu espectro de RMN de <sup>1</sup>H um duplete a δ 5,3 ppm (*J* 2,7 Hz), que deverá corresponder ao isómero **74b** (o qual não foi possível caracterizar por RMN de <sup>1</sup>H). Foi ainda possível isolar da mistura o dímero do álcool coniferílico **76** que se apresentava numa fracção mais polar que o linhano **74b**.

### 3.2.3 Síntese de (*E*)-(2*R*\*,3*R*\*)-6-[2-(7,8-dimetoxicromon-2-il)etenil]-2-hidroximetil-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,4-benzodioxano, **73c**

Da reacção de acoplamento oxidativo entre a (*E*)-3',4'-di-hidroxi-7,8-dimetoxi-2-estirilcromona **18c** e o álcool coniferílico, nas condições experimentais definidas para a formação do linhano mais simples (**73a**), verificou-se que a reacção funcionou, obtendo-se quatro compostos distintos, sendo um deles maioritário.

Foi efectuada a purificação por cromatografia em camada fina, eluindo com uma mistura de clorofórmio/metanol (30:1 – várias eluições) isolando-se uma primeira fracção (menos polar) que consistia numa mistura de compostos contendo o composto que possui no seu espectro de RMN de <sup>1</sup>H um duplete a δ 4,95 ppm. A segunda fracção recolhida correspondia ao linhano **73c** pretendido. A terceira fracção correspondia ao linhano que possui estereoquímica *cis* **74c**, uma vez que o seu espectro de RMN de <sup>1</sup>H apresenta um duplete a δ 5,3 ppm, com um valor de constante de acoplamento pequeno (*J* 2,6 Hz). A quarta fracção corresponde ao outro linhano **75c** que se presume possuir uma estrutura do

tipo 2,3-di-hidro-1-benzofurano. Entre a terceira e a quarta fracção foi isolado o dímero do álcool coniferílico **76**.

Noutro estudo sobre a síntese do composto **73c** estudou-se o aumento da escala da reacção, duplicando-se as quantidades de reagentes e solventes, e a mistura de solventes foi alterada para tolueno/acetona (1:1), sendo o tempo de reacção de 24 h, à temperatura de 60°C. Devido à falta de tempo não se procedeu à purificação desta mistura reaccional.

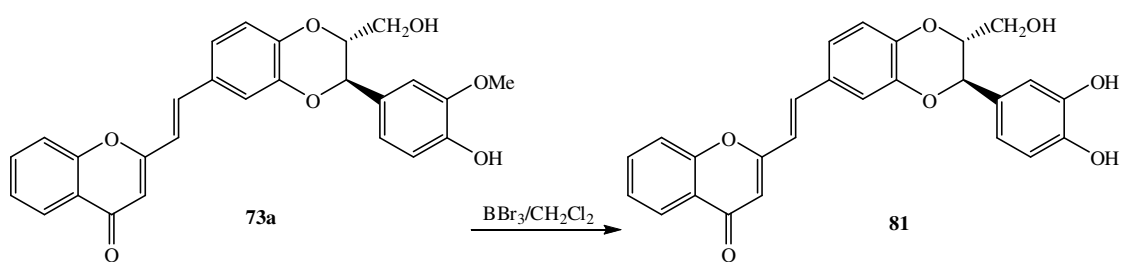
Devido à falta de tempo, não foi possível proceder à síntese dos linhanos derivados das (*E*)-2-estirilcromonas **18d,e**.

### 3.2.4 Síntese de (*E*)-(2*R*\*,3*R*\*)-6-[2-(cromon-2-il)etenil]-2-hidroximetil-3-(3,4-di-hidroxifenil)-1,4-benzodioxano, **81**

A obtenção do (*E*)-(2*R*\*,3*R*\*)-6-[2-(cromon-2-il)etenil]-2-hidroximetil-3-(3,4-di-hidroxifenil)-1,4-benzodioxano (**81**), foi possível recorrendo à clivagem do grupo protector metilo do anel fenilo da estrutura 1,4-benzodioxano, utilizando como reagente desmetilante o tribrometo de boro, numa solução em diclorometano (Esquema 79). Assim iniciou-se o estudo utilizando o referido procedimento, mas como só existe apenas um grupo metoxilo na estrutura, entende-se que apenas serão necessárias 3-4 h de reacção. O volume de diclorometano utilizado nesta primeira reacção foi muito pequeno [3-5mL para 50 mg de linhano **73a**] verificando-se que existia ainda, em suspensão, composto por dissolver. Desta forma a reacção decorreu utilizando 2,5 equiv. de BBr<sub>3</sub> e o tempo de reacção foi de 4:30 h. A análise de RMN de <sup>1</sup>H da mistura obtida evidenciou ainda a existência de linhano metoxilado **73a** (podendo o linhano de partida não estar dissolvido na totalidade ou o tempo ser insuficiente), apesar de se obter cerca de 70% do linhano tri-hidroxilado **81**. Seguidamente, efectuaram-se duas alterações nas condições aplicadas anteriormente, triplicou-se o volume de diclorometano na mistura reaccional e prolongou-se o tempo de reacção para 24 h. O espectro de RMN de <sup>1</sup>H do resíduo obtido revelou que já não existia linhano inicial, mas que para além do linhano desprotegido também se observava a presença da (*E*)-3',4'-di-hidroxi-2-estirilcromona (**18a**), que provavelmente resultou da clivagem das ligações éter na unidade 1,4-benzodioxano (cerca de 15%). Como estes dois



compostos apresentam  $R_f$  muito próximos, não se efectuou a sua separação. A última tentativa, envolveu a monitorização da reacção por tlc, durante o período entre as 4 e as 24 h de reacção, tendo-se verificado não ser possível obter somente o linhano **81**. Procedeu-se à purificação da mistura de linhano **81** e de linhano de partida **73a** por cromatografia em coluna de sílica eluindo com uma mistura de  $\text{CHCl}_3$ /acetona. Desta forma obteve-se o linhano pretendido, mas a metodologia ainda não se encontra bem definida.



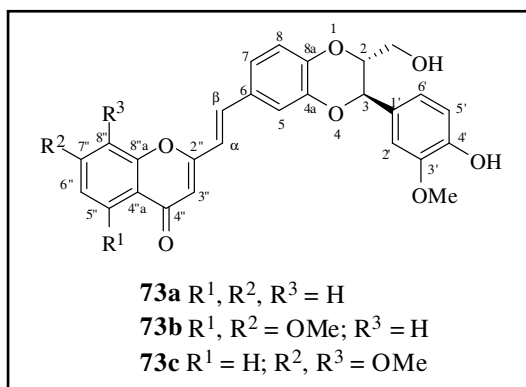
Esquema 79



### 3.3 Caracterização estrutural de (*E*)-2-estirilcromonolinhanos

#### 3.3.1 Caracterização por ressonância magnética nuclear

##### 3.3.1.1 Caracterização de (*E*)-(2*R*\*,3*R*\*)-6-[2-(cromon-2-il)etenil]-2-hidroxi-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,4-benzodioxanos

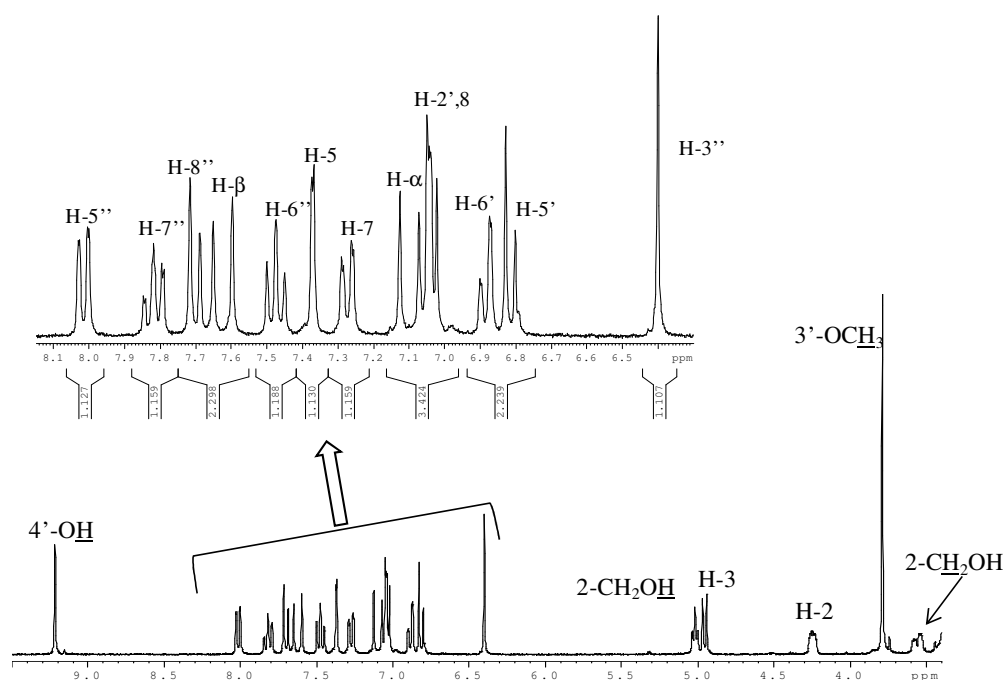


No espectro de RMN de  $^1H$  dos compostos **73a-c** (Figura 76 – espectro de **73a**, como exemplo) destacam-se três singletos, a  $\delta$  9,18-9,22, 6,11-6,40 e 3,78-3,89 ppm, correspondentes às ressonâncias características dos prótons do grupo hidroxila fenólico (4'-OH), do próton H-3'' e dos prótons do grupo 3'-metoxila, respectivamente (Tabela 36). Na zona

aromática evidenciam-se os sinais característicos da ressonância dos prótons do anel cromona, do grupo fenila e de alguns prótons da unidade 1,4-benzodioxano. Uma das zonas que merece especial atenção é a alifática, uma vez que aí se encontram os sinais correspondentes à ressonância dos restantes prótons da unidade 1,4-benzodioxano. Assim identifica-se facilmente o sinal correspondente ao próton do hidroxila do grupo hidroximetila, a cerca de  $\delta$  5,00-5,02 ppm, sob a forma de tripleto ( $J$  5,4 Hz) para o composto **73a**, tripleto largo ( $J$  4,8 Hz) para o composto **73b**, e de singuleto largo para o composto **73c**. Neste tipo de compostos que possuem uma unidade 1,4-benzodioxano é característico surgir um duplete ( $\delta$  4,94-4,96 ppm) correspondente à ressonância do próton que se encontra ligado ao carbono também substituído com o grupo fenila. Este sinal surge sempre a maiores valores de frequência (comparativamente ao seu próton vicinal), com uma constante de acoplamento de  $J$  7,8-7,9 Hz, evidenciando a estereoquímica *trans* dos substituintes no anel 1,4-benzodioxano. Através da análise de espectros de HMBC, verificou-se que o duplete que surge a  $\delta$  4,95 ppm, no composto **73a**, se correlacionava com a ressonância dos carbonos C-2' e C-6' ( $\delta$  111,6 e 120,5 ppm) e com o carbono a  $\delta$  144,0 ppm, que foi atribuído ao carbono C-4a. Desta forma o duplete que surge a  $\delta$  4,94-4,96 ppm foi inequivocamente atribuído à ressonância do próton H-3, nos três compostos.

O sinal correspondente à ressonância do próton H-2 surge em forma de multipletto nos espectros dos compostos **73a-c** ( $\delta$  4,21-4,26 ppm), devido ao acoplamento com o próton H-3 e os dois prótons não equiv. do grupo hidroximetilo. A cerca de  $\delta$  3,51-3,59 ppm surge um multipletto correspondente à ressonância de um dos prótons metilénicos (2-CH<sub>2</sub>OH) nos compostos **73a,b** e sob a forma de dupletto ( $J$  10,6 Hz) a  $\delta$  3,56 ppm para o composto **73c**. O sinal do outro próton encontra-se encoberto pelo sinal da água<sup>122</sup> contida no solvente deuterado utilizado.

De referir que a atribuição dos sinais que surgem na zona aromática destes espectros (para os compostos **73a-c**) foi facilitada, uma vez que a análise do núcleo 2-cromonilo já se encontra descrita anteriormente, possuindo ressonâncias e multiplicidades similares às referidas nas (*E*)-2-estirilcromonas suas precursoras. Também não se fará referência à atribuição dos sinais dos prótons aromáticos nas unidades 1,4-benzodioxano e fenilo (Tabela 36), uma vez que também já foi extensamente estudado este tipo de atribuição em grupos de compostos precursores. A configuração *trans* do sistema vinílico é confirmada pelo valor da constante de acoplamento de  $J$  16,1 Hz. Os sinais em forma de dupletto a  $\delta$  7,10 e 7,63 ppm correspondem à ressonância dos prótons H- $\alpha$  e H- $\beta$ , respectivamente, evidenciando-se a desprotecção que o grupo carbonilo provoca na ressonância do próton H- $\beta$ . Na Tabela 36 apresentam-se os resultados da análise do espectro de RMN de <sup>1</sup>H deste composto.



**Figura 76** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **73a** e ampliação da zona aromática.

**Tabela 36** Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^1\text{H}$  de (*E*)-2-estirilcromonolinhanos **73a-c**.

Comp.	73a	73b	73c
<b>H-2</b>	4,24-4,26 m -	4,22-4,24 m -	4,21-4,24 m -
<b>2-CH<sub>2</sub>OH</b>	5,02 t <i>J</i> 5,4 Hz	5,00 t largo <i>J</i> 4,8 Hz	5,00 s largo
<b>2-CH<sub>2</sub>OH</b>	3,52-3,59 m -	3,51-3,58 m -	3,56 d <i>J</i> 10,6 Hz
<b>2-CH<sub>2</sub>OH</b>	3,33-3,40 m -	3,32-3,39 m -	3,34-3,38 m -
<b>H-3</b>	4,95 d <i>J</i> 7,8 Hz	4,94 d <i>J</i> 7,9 Hz	4,96 d <i>J</i> 7,9 Hz
<b>H-5</b>	7,37 d <i>J</i> 1,8 Hz	7,31 d <i>J</i> 1,5 Hz	7,39 d <i>J</i> 1,8 Hz
<b>H-7</b>	7,28 dd <i>J</i> 8,4 e 1,8 Hz	7,22 d largo <i>J</i> 8,4 Hz	7,27 dd <i>J</i> 8,3 e 1,8 Hz
<b>H-8</b>	7,04 d <i>J</i> 8,4 Hz	6,80-7,03 m -	7,02 d <i>J</i> 8,3 Hz
<b>H-α</b>	7,10 d <i>J</i> 16,1 Hz	6,96 d <i>J</i> 16,0 Hz	7,09 d <i>J</i> 16,1 Hz
<b>H-β</b>	7,63 d <i>J</i> 16,1 Hz	7,50 d <i>J</i> 16,0 Hz	7,50 d <i>J</i> 16,1 Hz
<b>H-2'</b>	7,04 d <i>J</i> 1,7 Hz	7,03 s largo	7,04 s largo
<b>3'-OCH<sub>3</sub></b>	3,78 s	3,89 ou 3,81 ou 3,78 s	3,79 s
<b>4'-OH</b>	9,22 s	9,20 s largo	9,18 s largo
<b>H-5'</b>	6,81 d <i>J</i> 8,2 Hz	6,80-7,03 m -	6,81 d <i>J</i> 8,1 Hz
<b>H-6'</b>	6,88 dd <i>J</i> 8,2 e 1,7 Hz	6,80-7,03 m -	6,88 dd <i>J</i> 8,1 e 1,5 Hz
<b>H-3''</b>	6,40 s	6,11 s	6,32 s
<b>H-5''</b>	8,01 dd <i>J</i> 7,7 e 1,6 Hz	-	7,73 d <i>J</i> 9,2 Hz
<b>5''-OCH<sub>3</sub></b>	-	3,89 ou 3,81 ou 3,78 s	-
<b>H-6''</b>	7,48 ddd <i>J</i> 7,7, 7,6 e 0,9 Hz	6,49 d <i>J</i> 2,1 Hz	7,24 d <i>J</i> 9,2 Hz
<b>H-7''</b>	7,82 ddd <i>J</i> 7,9, 7,6 e 0,9 Hz	-	-
<b>7''-OCH<sub>3</sub></b>	-	3,89 ou 3,81 ou 3,78 s	3,95 s
<b>H-8''</b>	7,70 d <i>J</i> 7,9 Hz	6,76 d <i>J</i> 2,1 Hz	-
<b>8''-OCH<sub>3</sub></b>	-	3,89 ou 3,81 ou 3,78 s	3,95 s

Apresenta-se, como exemplo, a análise do espectro RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **73a**, a qual foi efectuada recorrendo a espectros de HSQC, para atribuição dos carbonos protonados, e de HMBC para atribuição dos carbonos quaternários. Os carbonos terciários C-2 e C-3 surgem a  $\delta$  78,4 e 75,8 ppm, respectivamente. Evidencia-se que o carbono C-2 se encontra mais desprotegido, provavelmente por a ligação éter em C-8a ser mais deficiente em electrões que a C-4a, consequência do efeito mesomérico desprotector do carbonilo da cromona nesse carbono C-8a. A  $\delta$  55,7 e 60,1 ppm surgem os sinais correspondentes à ressonância dos carbonos dos grupos 3'-OCH<sub>3</sub> e 2-CH<sub>2</sub>OH, respectivamente. A identificação dos sinais correspondentes às ressonâncias dos carbonos quaternários C-4a e C-8a é de elevada importância, uma vez que se incluem na unidade 1,4-benzodioxano e possibilitaram a identificação da regioquímica da reacção de acoplamento. O carbono C-4a surge a  $\delta$  144,0 ppm e o C-8a surge a  $\delta$  145,2 ppm, evidenciando-se mais uma vez uma desprotecção no carbono C-8a. No espectro de HMBC podem-se verificar as correlações existentes entre o carbono C-4a e os protões H-8 e H-3, e as existentes entre o carbono C-8a e os protões H-5 e H-7. As restantes atribuições estão apresentadas na Figura 77 (ver Tabela 38), e na Tabela 37 apresentam-se as conectividades evidenciadas no espectro de HMBC do linhano **73a**, sendo que na Figura 78 se ilustram algumas dessas conectividades.

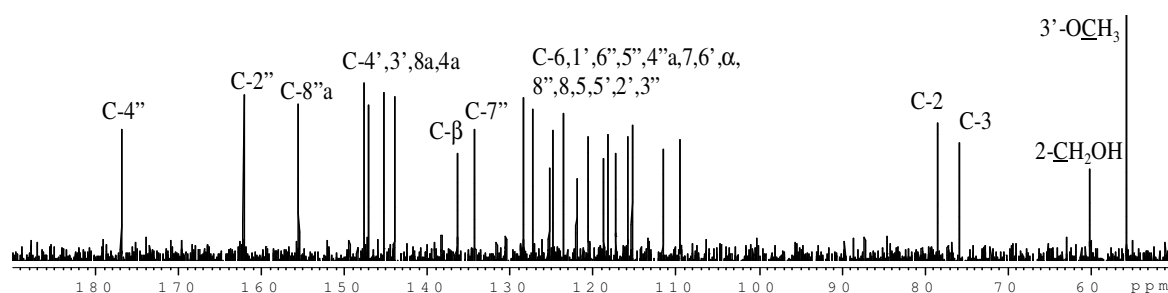
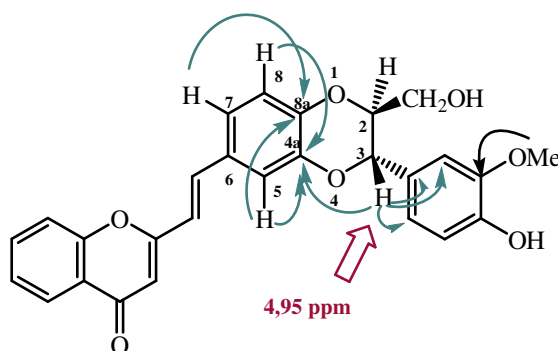


Figura 77 Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **73a**.

**Tabela 37** Dados de RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz) e de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz) do linhanos **73a**. Apresentação de conectividades observadas no seu espectro de HMBC.

<b>73a*</b>			
posição	$\delta_{\text{C}}$	$\delta_{\text{H}}$ (multiplicidade, <i>J</i> Hz)	HMBC
2	78,4	4,24-4,26 (m)	3
2-CH <sub>2</sub> OH	60,1	3,52-5,59 (m) e 3,33-3,40 (m)	-
3	75,8	4,95 (d, 7,8)	2', 6'
4a	144,0	-	8, 3
5	115,8	7,37 (d, 1,8)	$\beta$ , 7
6	128,4	-	$\alpha$ , 8
7	122,0	7,28 (dd, 8,4; 1,8)	$\beta$ , 5
8	117,2	7,04 (d, 8,4)	-
8a	145,2	-	5, 7
1'	127,3	-	5'', 3
2'	111,6	7,04 (d, 1,7)	6'', 3
3'	147,6	-	5'', 3'-OCH <sub>3</sub>
3'-OCH <sub>3</sub>	55,7	3,74 (s)	-
4'	147,0	-	2', 6', 4'-OH
5'	115,3	6,81 (d, 8,2)	4'-OH
6'	120,5	6,88 (dd, 8,2 e 1,7)	2', 3
$\alpha$	118,7	7,10 (d, 16,1)	3''
$\beta$	136,3	7,63 (d, 16,1)	5, 7
2''	162,1	-	$\beta$ , $\alpha$ , 3''
3''	109,5	6,40 (s)	$\alpha$
4''	176,9	-	5'', 3''
4''a	123,6	-	8'', 6'', 3''
5''	124,8	8,01 (dd, 7,7 e 1,6)	7''
6''	125,3	7,48 (ddd, 7,7; 7,6; 1,6)	8''
7''	134,2	7,82 (ddd, 7,9; 7,6; 1,6)	5''
8''	118,2	7,70 (d, 7,9)	6''
8''a	155,5	-	5'', 7'', 8''

\*Espectros registados em DMSO-*d*<sub>6</sub>.**Figura 78** Conectividades observadas no espectro de HMBC do linhanos **73a**.

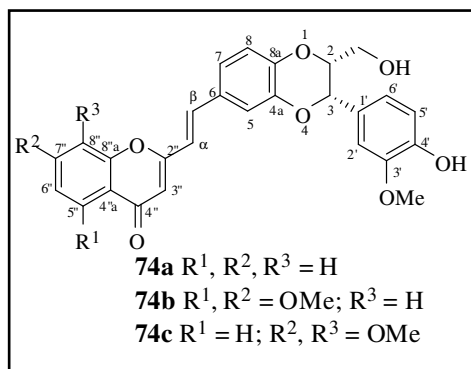
O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do linhano **73c** é em tudo similar ao do linhano **73a**, desta forma não se apresenta a sua descrição, nem a atribuição dos sinais uma vez que se pode remeter à efectuada para a do linhano simples. Quanto a variações causadas no seu espectro, comparativamente ao espectro do linhano simples, pela introdução de dois grupos metoxilo nos carbonos C-7'' e C-8'' não serão abordadas, uma vez que tal análise também já foi efectuada nos compostos precursores (ver Tabela 38).

Não se efectuou a análise do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **73b**, tendo-se apenas efectuado a sua análise por RMN de  $^1\text{H}$ .

**Tabela 38** Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^{13}\text{C}$  de (*E*)-2-estirilcromonolinhanos **73a** e **73c**.

carbono	73a	73c	carbono	73a	73c	carbono	73a	73c
<b>C-2</b>	78,4	78,4	<b>C-<math>\alpha</math></b>	118,7	118,9	<b>C-2''</b>	162,1	161,6
<b>2-CH<sub>2</sub>OH</b>	60,1	60,1	<b>C-<math>\beta</math></b>	136,3	135,7	<b>C-3''</b>	109,5	108,9
<b>C-3</b>	75,8	75,8	<b>C-1'</b>	127,3	127,3	<b>C-4''</b>	176,9	176,5
<b>3-CH<sub>2</sub>OH</b>	-	-	<b>C-2'</b>	111,6	111,6	<b>C-4a''</b>	123,6	118,2
<b>C-4a</b>	144,0	144,0	<b>C-3'</b>	147,0	147,0	<b>C-5''</b>	124,8	120,1
<b>C-5</b>	115,8	115,9	<b>3'-OCH<sub>3</sub></b>	55,7	55,7	<b>C-6''</b>	125,3	110,4
<b>C-6</b>	128,4	128,3	<b>C-4'</b>	147,6	147,6	<b>C-7''</b>	134,6	156,4
<b>C-7</b>	122,0	121,9	<b>C-5'</b>	115,3	115,3	<b>7''-OCH<sub>3</sub></b>	-	56,5
<b>C-8</b>	117,2	117,2	<b>C-6'</b>	120,5	120,5	<b>C-8''</b>	118,2	136,3
<b>C-8a</b>	145,2	145,1				<b>8''-OCH<sub>3</sub></b>	-	61,2
						<b>C-8a''</b>	155,5	149,7

### 3.3.1.2 Caracterização de (*E*)-(2*R*\*,3*S*\*)-6-[2-(cromon-2-il)etenil]-2-hidroxi-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,4-benzodioxanos

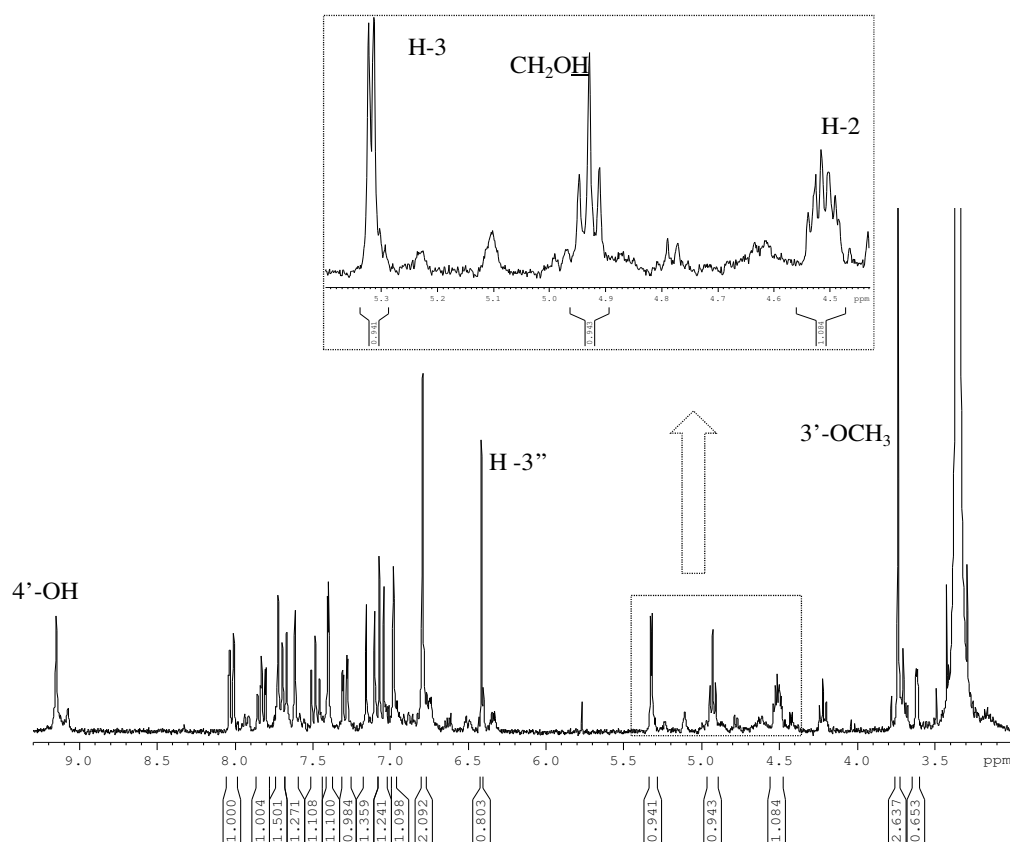


O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **74a** (Figura 79 e Figura 80) apresenta uma zona aromática bastante semelhante à do espectro de seu diastereómero **73a**, destacando-se apenas os sinais dos prótons do anel 3-arilo que se encontram ligeiramente protegidos. A principal diferença encontra-se na zona alifática, onde os sinais

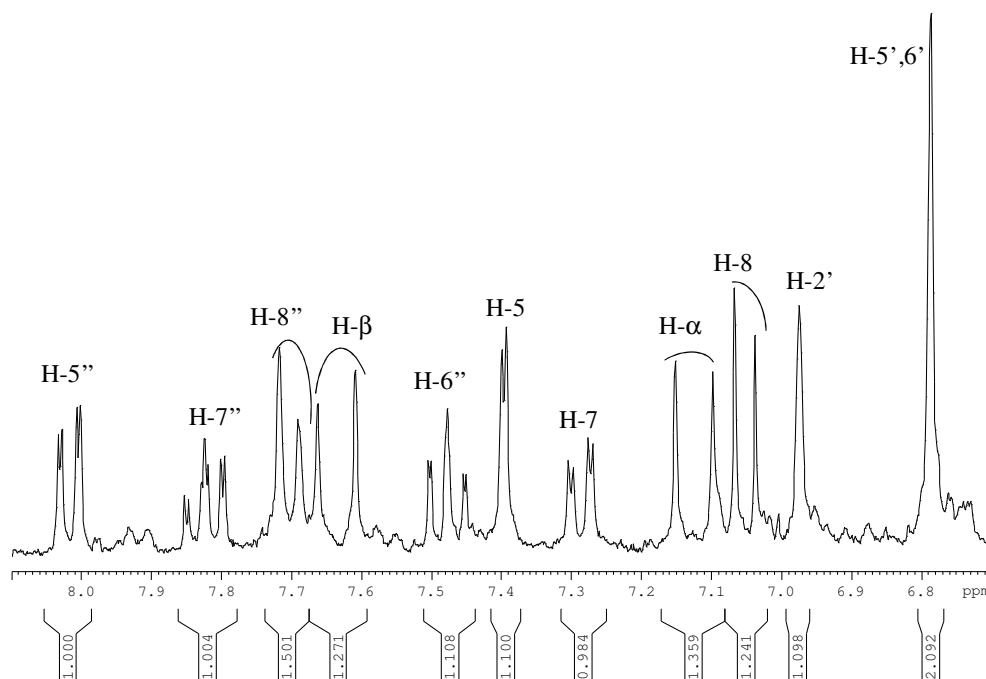


correspondentes aos prótons H-2 e H-3 se encontram desviados para campos mais baixos e a constante de acoplamento do próton H-3 (duplete a  $\delta$  5,32 ppm) é de  $J$  2,7 Hz, indicativo da configuração *cis*, do anel 1,4-benzodioxano. O sinal do próton H-2 surge sob a forma de multiplete a cerca de  $\delta$  4,49-4,53 ppm. Os prótons metilénicos do grupo hidroximetilo surgem sob a forma de multiplete mas sob o sinal da água, por isso não foi assinalado o seu desvio. Para confirmar a presença do grupo hidroximetilo falta referir o sinal característico em forma de tripleto, a cerca de  $\delta$  4,93 ppm, possuindo uma constante de acoplamento de  $J$  5,4 Hz, e que corresponde à ressonância do próton do grupo hidroxilometilo. De referir ainda o singuleto que surge a cerca de  $\delta$  3,74 ppm correspondente à ressonância dos três prótons do grupo 3'-metoxilo. Estes dados de RMN de  $^1\text{H}$  encontram-se apresentados na Tabela 39.

Pela análise dos espectros de HMBC não foi possível atribuir inequivocamente a regioquímica deste composto, mas pela análise do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , verificam-se desvios químicos para C-2 e para C-3 semelhantes aos observados no composto **73a**, logo assume-se que apresentam a mesma regioquímica.



**Figura 79** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **74a** e expansão da zona alifática.



**Figura 80** Expansão da zona aromática do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **74a**.

O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do linhano **74c** apresenta uma zona correspondente aos prótons do anel benzodioxano muito similar à apresentada para o composto **74a**. De referir que o próton H-3'' surge mais protegido neste composto que em **74a**, como seria de esperar, e todas as outras diferenças observadas em seu espectro, mas que se prendem com o padrão de substituição presente no anel A, não serão discutidas por já terem sido abordadas anteriormente nos compostos precursores.

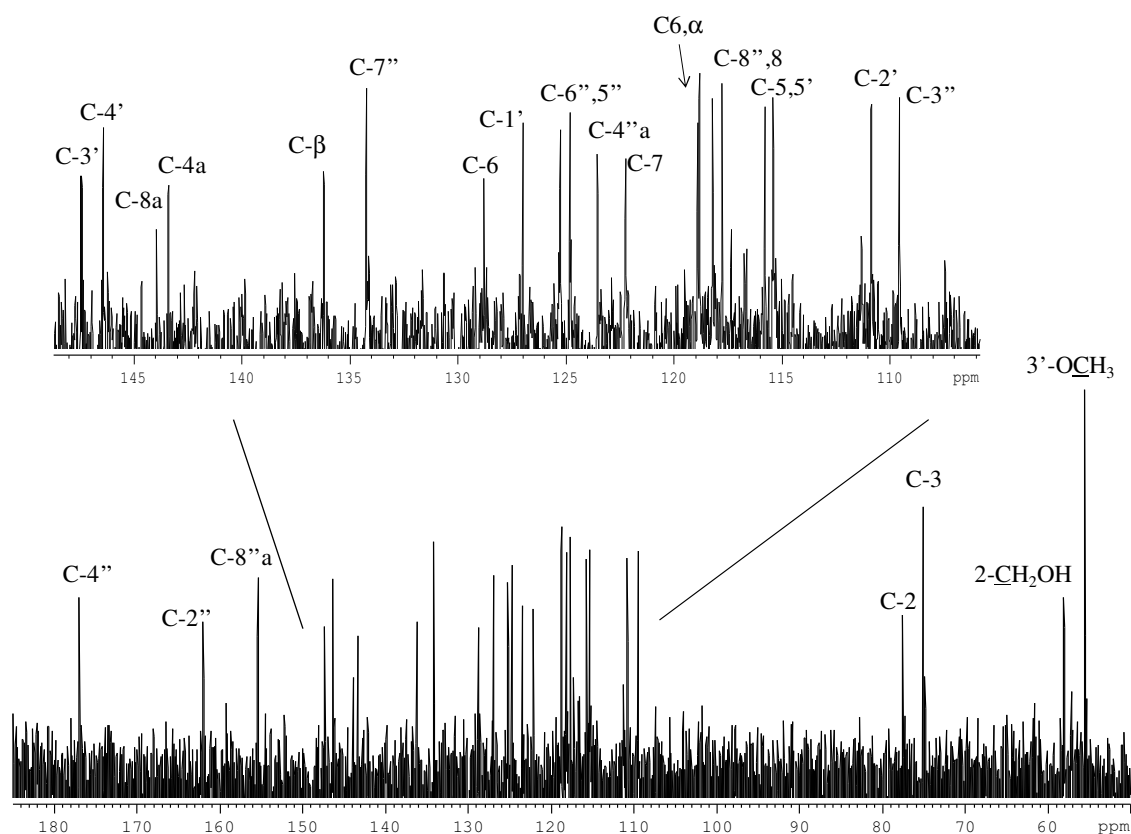
Não foi possível efectuar a caracterização do linhano **74b** por RMN de  $^1\text{H}$ , apesar de se ter isolado o composto. O espectro apresentava-se com pouca definição e percebia-se que era o diastereómero *cis* pelo duplete que surgia a  $\delta$  5,31 ppm, com uma constante de  $J$  2,7 Hz.

**Tabela 39** Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^1\text{H}$  dos (*E*)-2-estirilcromonolinhanos **74a** e **74c**.

protão	74a	74c
<b>H-2</b>	4,49-4,53 m	4,51-4,54 m
<b>H-3</b>	5,32 d $J$ 2,7 Hz	5,32 d $J$ 2,6 Hz
<b>2-CH<sub>2</sub>OH</b>	4,93 t $J$ 5,4 Hz	4,92 t largo $J$ 5,4 Hz
<b>2-CH<sub>2</sub>OH</b>	-	-
<b>H-5</b>	7,40 d $J$ 1,8 Hz	7,41 d $J$ 1,8 Hz
<b>H-7</b>	7,29 dd $J$ 8,4 e 1,8 Hz	7,30 dd $J$ 8,4 e 1,8 Hz
<b>H-8</b>	7,05 d $J$ 8,4 Hz	7,04 d $J$ 8,4 Hz
<b>H-<math>\alpha</math></b>	7,13 d $J$ 16,1 Hz	7,12 d $J$ 16,0 Hz
<b>H-<math>\beta</math></b>	7,63 d $J$ 16,1 Hz	7,51 d $J$ 16,0 Hz
<b>H-2'</b>	6,97 s	6,98 s largo
<b>3'-OCH<sub>3</sub></b>	3,74 s	3,74 s
<b>4'-OH</b>	9,15 s	9,13 s largo
<b>H-5',H-6'</b>	6,77-6,80 m -	6,76-6,82 m -
<b>H-3''</b>	6,41 s	6,33 s
<b>H-5''</b>	8,02 dd $J$ 7,8 e 1,4 Hz	7,74 d $J$ 79,0 Hz
<b>H-6''</b>	7,48 dd $J$ 7,8, 7,5 Hz	7,24 d $J$ 9,0 Hz
<b>H-7''</b>	7,82 ddd $J$ 8,2, 7,5 e 1,4 Hz	-
<b>7''-OCH<sub>3</sub></b>	-	3,95 ou 3,96 s
<b>H-8''</b>	7,70 d $J$ 8,2 Hz	-
<b>8''-OCH<sub>3</sub></b>	-	3,95 ou 3,96 s

O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 81) do composto **74a** apresenta quatro sinais na zona de campos mais elevados correspondentes aos carbonos C-2, C-3, 2-CH<sub>2</sub>OH e 3'-OCH<sub>3</sub>, a cerca de  $\delta$  77,7, 75,1, 58,1 e 55,5 ppm, respectivamente. Estes sinais foram facilmente atribuídos por análise directa do espectro de HSQC. Os restantes carbonos foram atribuídos, quer recorrendo ao espectro de HSQC, quer ao espectro de HMBC.

Podem-se destacar ainda os sinais pertencentes à unidade 1,4-benzodioxano, como sejam os carbonos C-5, C-7 e C-8 que surgem a  $\delta$  115,8, 122,2 e 117,8 ppm, respectivamente. Os carbonos quaternários C-6, C-4a e C-8a surgem a  $\delta$  128,8, 143,4 e 144,0 ppm, respectivamente. De salientar novamente que o carbono C-8a se encontra ligeiramente desprotegido relativamente ao C-4a. Todos estes carbonos foram atribuídos inequivocamente recorrendo à análise das correlações observadas no espectro de HMBC, tendo-se obtido o mesmo tipo de conectividades que as observadas no linhanos **73a**. É ainda relevante referir as ressonâncias dos carbonos C- $\alpha$  e C- $\beta$ , que surgem a  $\delta$  118,8 e 136,2 ppm, respectivamente. Também se evidencia aqui o efeito mesomérico desprotector do grupo carbonilo no carbono C- $\beta$ . Na Tabela 40 apresentam-se os valores de desvio químico relativos à ressonância dos carbonos para o linhanos **74a**, não se tendo efectuado a caracterização dos linhanos **74b-c** por espectroscopia de RMN de  $^{13}\text{C}$ .

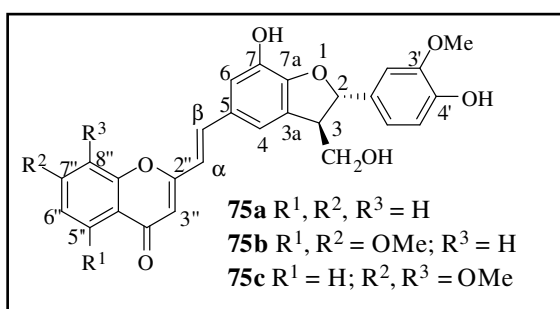


**Figura 81** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **74a** e expansão.

**Tabela 40** Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN do  $^{13}\text{C}$  de (*E*)-2-estirilcromonolinhano **74a**.

carbono	77a	carbono	77a	carbono	77a
<b>C-2</b>	77,6	<b>C-<math>\alpha</math></b>	118,8	<b>C-2''</b>	162,1
<b>2-CH<sub>2</sub>OH</b>	58,1	<b>C-<math>\beta</math></b>	136,2	<b>C-3''</b>	109,6
<b>C-3</b>	75,1	<b>C-1'</b>	127,0	<b>C-4''</b>	176,9
<b>C-4a</b>	143,4	<b>C-2'</b>	110,9	<b>C-4a''</b>	123,5
<b>C-5</b>	115,8	<b>C-3'</b>	147,4	<b>C-5''</b>	124,8
<b>C-6</b>	128,8	<b>3'-OCH<sub>3</sub></b>	55,6	<b>C-6''</b>	125,3
<b>C-7</b>	122,2	<b>C-4'</b>	146,5	<b>C-7''</b>	134,3
<b>C-8</b>	117,8	<b>C-5'</b>	115,4	<b>C-8''</b>	118,2
<b>C-8a</b>	144,0	<b>C-6'</b>	118,9	<b>C-8a''</b>	155,5

### 3.3.1.3 Caracterização de (*E*)-(2*S*\*,3*R*\*)-5-[2-(cromon-2-il)etenil]-7-hidroxi-3-hidroximetil-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-2,3-di-hidro-1-benzofuranos



A análise dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , juntamente com o auxílio dos espectros bidimensionais heteronucleares (HSQC e HMBC), permitiu a atribuição da estrutura apresentada para os compostos **75a-c**. A presença do anel 2,3-di-hidro-1-benzofurano

provoca diferenças significativas nos seus espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  relativamente aos apresentados para os seus isômeros 1,4-benzodioxanos **73a-c**. O que se diferencia melhor no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **75a**, como exemplo deste tipo de linhanos, são os sinais correspondentes aos dois grupos hidroxilo, sob a forma de singletos largos a  $\delta$  9,06 e 9,54 ppm. O sinal que surge a  $\delta$  9,54 ppm corresponde à ressonância do próton do 7-OH e o outro ao do próton do grupo 4'-OH. Outra diferença consiste no desaparecimento dos sinais característicos presentes na unidade 1,4-benzodioxano referida anteriormente, para passar a apresentar apenas dois singletos largos a cerca de  $\delta$  7,05 e 7,19 ppm. Estes singletos apresentam correlação (no espectro de HMBC) com dois carbonos, um a  $\delta$  137,3 ppm correspondente à ressonância de C- $\beta$  e o outro a  $\delta$  149,0 ppm ao qual foi

atribuída a ressonância do carbono C-7a. Uma correlação muito importante para os diferenciar foi a correlação observada entre o singuleto mais protegido e sinal do carbono que surge a  $\delta$  141,4 ppm. De forma inequívoca atribuiu-se a este sinal de carbono a ressonância de C-7 e ao singuleto a  $\delta$  7,05 a ressonância do próton H-6. Estes dados estão de acordo com os apresentados por Kim *et al.*<sup>123</sup> para a silicristina. A regioquímica desta reacção de acoplamento é confirmada pela correlação existente no espectro de HMBC entre o duplete a  $\delta$  5,54 ppm, correspondente à ressonância de H-2, e o sinal do carbono C-7a. Este duplete apresenta uma constante de acoplamento de  $J$  6,7 Hz, indicativo da configuração *trans* do anel 2,3-di-hidro-1-benzofurano. A estereoquímica está em concordância com a apresentada na literatura para a silicristina.<sup>123</sup>

De destacar ainda o sinal de H-3 que surge sob a forma de multiplete a  $\delta$  3,48-3,55 ppm e o sinal dos prótons metilénicos no grupo hidroximetilo que surgem sob a forma de multiplete a  $\delta$  3,67-3,78 ppm. Neste composto realça-se que o próton H-3 se encontra bastante mais protegido que nos isómeros apresentados anteriormente, uma vez que não se encontra ligado a um carbono directamente ligado a um oxigénio.

Na Tabela 41 apresentam-se, para cada isómero isolado, o valor de desvio químico, multiplicidade e respectivas constantes de acoplamento (se existirem) para cada sinal identificado, por análise de seus espectros de RMN de  $^1\text{H}$ . No caso do composto **75c** o procedimento de análise de seus espectros de RMN foi análogo ao aplicado na análise de **75a**. Não se observam alterações significativas nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e a estrutura 1,4-benzodioxano do composto **75c**, comparativamente à mesma estrutura no composto **75a** como se pode observar pela Tabela 41, apenas as relativas à introdução dos grupo substituintes metoxilo em C-7'' e C-8''.

**Tabela 41** Desvio químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^1\text{H}$  dos (*E*)-2-estirilcromonolinhanos **75a** e **75c**.

protões	75a	75c
<b>H-2</b>	5,54 d $J$ 6,7 Hz	5,54 d $J$ 6,7 Hz
<b>H-3</b>	3,48-3,55 m -	3,48-3,52 m -
<b>3-CH<sub>2</sub>OH</b>	5,09 s largo	5,09 s largo
<b>3-CH<sub>2</sub>OH</b>	3,67-3,78 m -	3,67-3,76 m -
<b>H-4</b>	7,19 s largo	7,18 s largo
<b>H-6</b>	7,05 s largo	7,05 s largo
<b>7-OH</b>	9,54 s largo	9,54 s largo
<b>H-<math>\alpha</math></b>	6,93 d $J$ 15,9 Hz	6,94 d $J$ 15,9 Hz
<b>H-<math>\beta</math></b>	7,60 d $J$ 15,9 Hz	7,46 d $J$ 15,9 Hz
<b>H-2'</b>	6,97 s	6,96 s
<b>3'-OCH<sub>3</sub></b>	3,76 s	3,76 s
<b>4'-OH</b>	9,06 s largo	9,06 s largo
<b>H-5', H-6'</b>	6,73-6,87 m -	6,76-6,83 m -
<b>H-3''</b>	6,43 s	6,36 s
<b>H-5''</b>	8,01 d $J$ 7,8 Hz	7,74 d $J$ 9,0 Hz
<b>H-6''</b>	7,46 ddd $J$ 7,8, 7,1 e 1,0 Hz	7,24 d $J$ 9,0 Hz
<b>H-7''</b>	7,81 dd $J$ 8,3 e 7,1 Hz	-
<b>H-8''</b>	7,72 d $J$ 8,3 Hz	-

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **75a** destacam-se principalmente os sinais correspondentes aos carbonos C-2, C-3, C-3a e C-7. O carbono C-2 encontra-se muito mais desprotegido que o carbono C-2 em **73a** e **74a**. O carbono C-3 obviamente encontra-se muito mais protegido pois está directamente ligado ao anel aromático. O carbono C-3a como possui ligação directa a um átomo de carbono, contrariamente ao carbono C-4a em **73a** e **74a** que se encontra ligado a um átomo de oxigénio, apresenta um valor de desvio químico inferior. Neste caso o carbono C-7 encontra-se substituído por um grupo hidroxilo, ao invés de um protão no carbono C-8 nos compostos **73a** e **74a**. O valor de

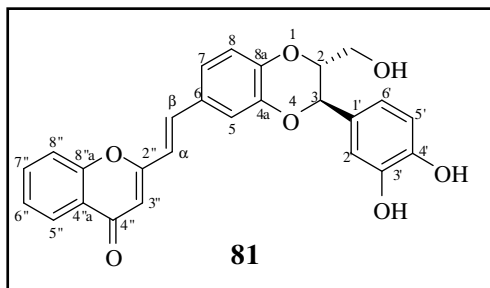
desvio químico do carbono C-1' também surge ligeiramente desviado para maiores valores de frequência neste composto **75a** (comparativamente aos compostos **73a** e **74a**), o que se pode dever ao facto de estar sob influência do átomo de oxigénio em C-7a. Não se observam alterações significativas nos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  para a estrutura 1,4-benzodioxano do composto **75c** comparativamente à mesma estrutura no composto **75a** como se pode observar pela Tabela 42, apenas as relativas à introdução dos grupos substituintes metoxilo em C-7'' e C-8''.

**Tabela 42** Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos (*E*)-2-estirilcromonolinhanos **75a** e **75c**.

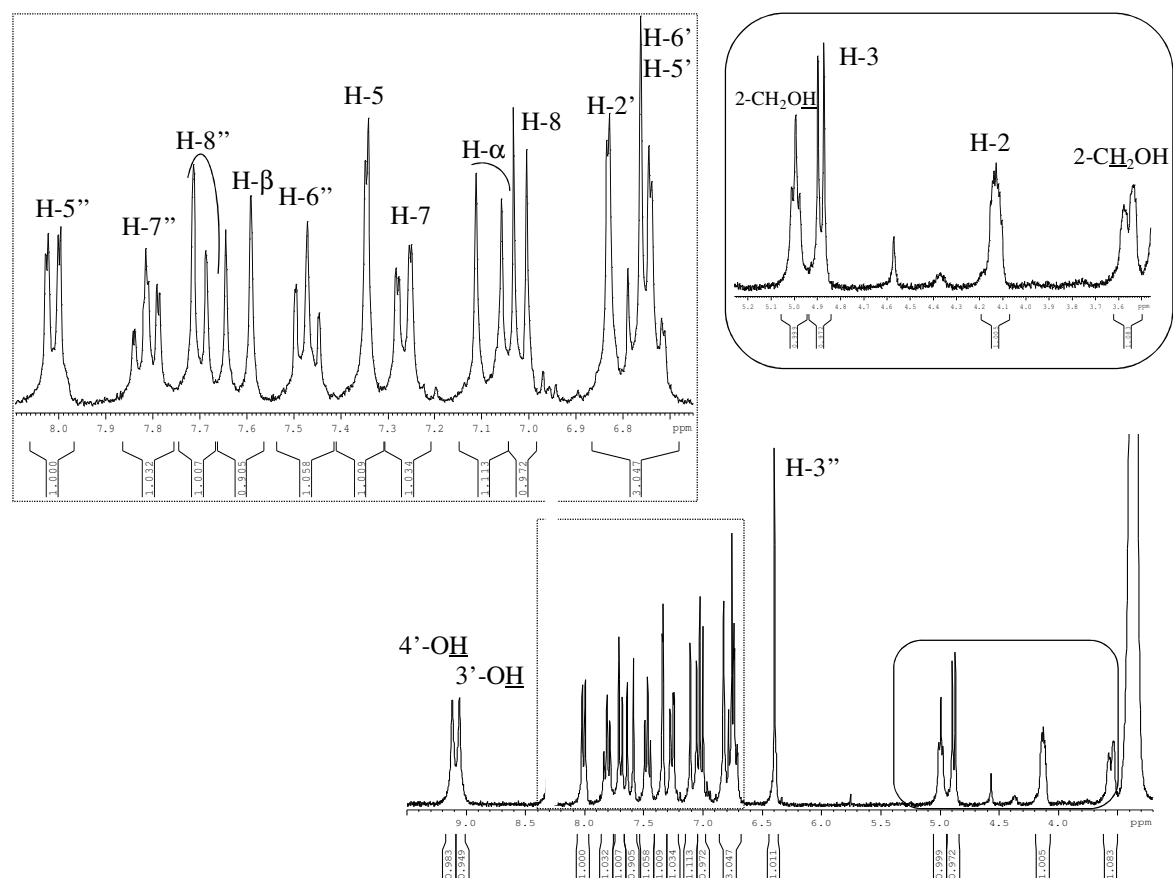
carbonos	75a	75c
C-2	87,6	87,8
3-CH <sub>2</sub> OH	62,8	63,0
C-3	52,9	53,1
C-3a	130,4	130,6
C-4	115,8	116,4
C-5	128,5	128,7
C-6	115,8	115,8
C-7	141,4	141,7
C-7a	149,0	149,3
C-α	117,1	117,6
C-β	137,3	137,1
C-1'	132,1	132,4
C-2'	110,5	110,6 ou 110,7
C-3'	147,6	147,9
3'-OCH <sub>3</sub>	55,7	55,9
C-4'	146,5	146,7
C-5'	115,4	115,6
C-6'	118,8	119,0
C-2''	162,4	162,2
C-3''	109,1	108,8
C-4''	177,0	177,1
C-4a''	123,6	118,3
C-5''	124,8	120,5
C-6''	125,2	110,6 e 110,7
C-7''	134,2	156,7
C-8''	118,2	136,4
C-8a''	155,5	149,9



### 3.3.1.4 Caracterização de (*E*)-(2*R*\*,3*R*\*)-6-[2-(cromon-2-il)etenil]-2-hidroxi-3-(3,4-di-hidroxifenil)-1,4-benzodioxano **81**



O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do linhano **81** apresenta-se bastante semelhante ao do seu precursor **73a**, apenas se evidenciando as diferenças causadas pela remoção do grupo metilo. Assim verifica-se o desaparecimento do singuleto ( $\delta$  3,78 ppm) correspondente à ressonância dos prótons do grupo 3'-metoxilo, o que comprova a clivagem pretendida. Desta forma observam-se dois singuletos largos a valores elevados de frequência ( $\delta$  9,06 e 9,12 ppm), correspondendo aos prótons dos grupos *o*-di-hidroxis (em C-3' e C-4'). A zona alifática apresenta o mesmo tipo de sinais, correspondentes aos prótons H-2 e H-3, os quais surgem ligeiramente mais protegidos. A zona aromática do espectro também se apresenta similar à do espectro do precursor, apenas se tendo verificado uma ligeira protecção nos valores de desvio químico dos prótons H-2', H-5' e H-6', devido aos grupos *o*-di-hidroxilo presentes nesse anel benzénico. Na Figura 82 apresenta-se o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do linhano **81** e as respectivas ampliações das zonas aromática e alifática.



**Figura 82** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do linhano **81** e respectivas expansões.

**Tabela 43** Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^1\text{H}$  do linhano **81**.

protões	81	protões	81	protões	81
<b>H-2</b>	4,13-4,14 m -	<b>H-α</b>	7,09 d <i>J</i> 16,1 Hz	<b>H-3''</b>	6,40 s -
<b>H-3</b>	4,89 d <i>J</i> 7,8 Hz	<b>H-β</b>	7,62 d <i>J</i> 16,1 Hz	<b>H-5''</b>	8,01 dd <i>J</i> 7,9 e 1,5 Hz
<b>2-CH<sub>2</sub>OH</b>	5,00 t <i>J</i> 5,2 Hz	<b>H-2'</b>	6,83 d <i>J</i> 1,6 Hz	<b>H-6''</b>	7,47 dd <i>J</i> 7,9 e 7,4 Hz
<b>2-CH<sub>2</sub>OH</b>	3,54-3,58 m <i>J</i> 11,4 Hz	<b>3'-OH</b>	9,06 s -	<b>H-7''</b>	7,82 ddd <i>J</i> 7,9, 7,4 e 1,5 Hz
<b>2-CH<sub>2</sub>OH</b>	-	<b>4'-OH</b>	9,12 s -	<b>H-8''</b>	7,70 d <i>J</i> 7,9 Hz
<b>H-5</b>	7,35 d <i>J</i> 1,8 Hz	<b>H-5'</b>	6,78 d <i>J</i> 8,1 Hz		
<b>H-7</b>	7,27 dd <i>J</i> 8,4 e 1,8 Hz	<b>H-6'</b>	6,78 dd <i>J</i> 8,1 Hz		
<b>H-8</b>	7,02 d <i>J</i> 8,4 Hz				

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do linhano **81** é de salientar apenas a influência do novo grupo hidroxilo, introduzido por clivagem do metoxilo existente em **73a**, na ressonância dos carbonos do anel D. Desta forma observa-se uma ligeira protecção nos carbonos C-3', C-4' e C-6' e uma ligeira desprotecção no carbono C-2'. Os valores de desvio químico presentes no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **81** estão expressos na Tabela 44.

**Tabela 44** Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^{13}\text{C}$  do linhano **81**.

carbono	81	carbono	81	carbono	81
C-2	78,6	C- $\alpha$	118,7	C-2''	162,1
2- <u>CH</u> <sub>2</sub> OH	60,1	C- $\beta$	136,3	C-3''	109,5
C-3	75,6	C-1'	127,3	C-4''	176,9
3- <u>CH</u> <sub>2</sub> OH	-	C-2'	114,9	C-4a''	123,5
C-4a	143,9	C-3'	145,1	C-5''	124,8
C-5	115,8	3'-O <u>CH</u> <sub>3</sub>	-	C-6''	125,2
C-6	128,4	C-4'	145,8	C-7''	134,2
C-7	121,9	C-5'	115,5	C-8''	118,2
C-8	117,2	C-6'	118,8	C-8a''	155,5
C-8a	145,2				

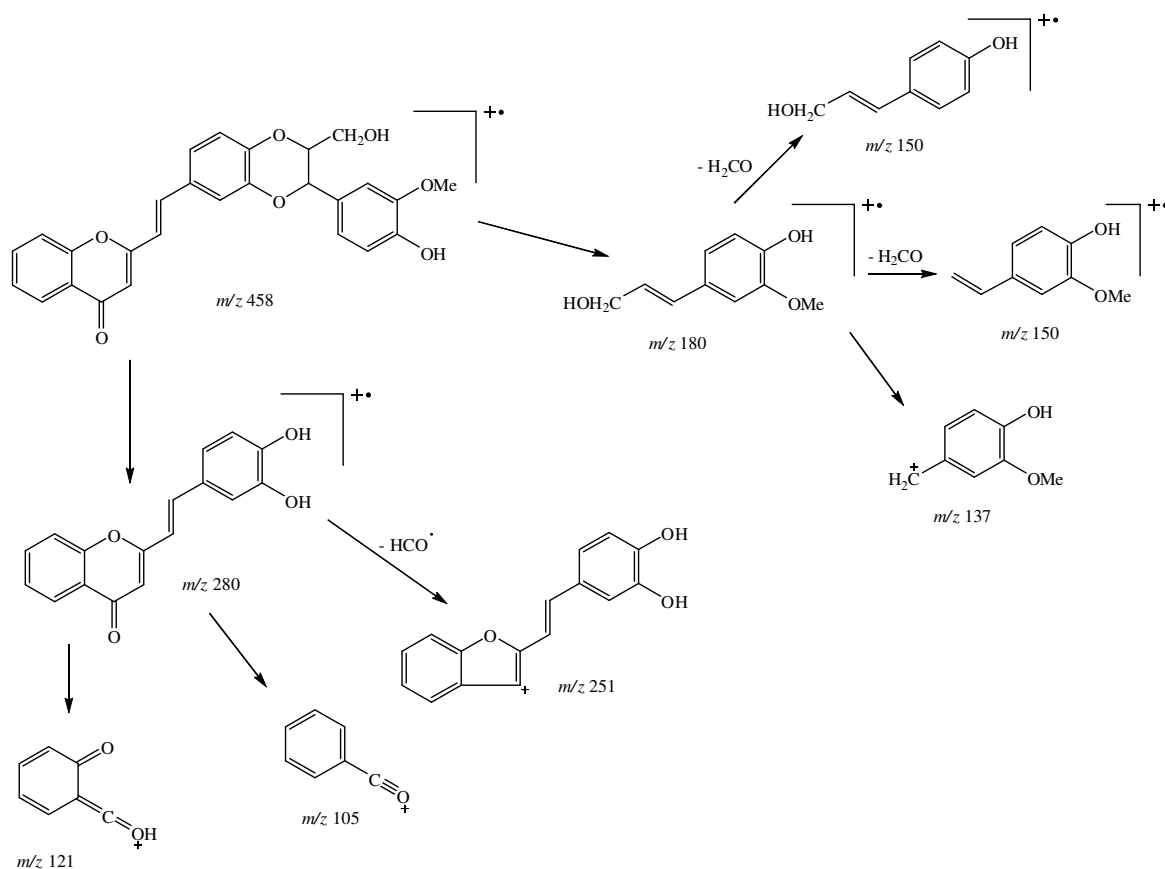
### 3.3.2 Caracterização por espectrometria de massa

#### 3.3.2.1 Caracterização de (*E*)-2-estirilcromonolinhanos

Os espectros de massa de EI dos compostos **73a** e **74a** apresentam o pico correspondente ao ião molecular a  $m/z$  458 com fraca intensidade relativa e algumas fragmentações características do esqueleto cromonolinhano. Nos espectros destes compostos surgem os picos a  $m/z$  280 e a  $m/z$  180 [ $m/z$  181, no caso do **74a**], correspondente à clivagem retro-Diels-Alder do anel 1,4-benzodioxano (Esquema 80), possuindo ambos os picos fraca intensidade relativa. O ião a  $m/z$  280 deve originar os iões a  $m/z$  121 e a  $m/z$  105, que correspondem a fragmentações características nos compostos do tipo cromona. Pode-se ainda observar um pico a  $m/z$  262 que poderá corresponder à perda de uma molécula de água por parte do ião-fragmento a  $m/z$  280. No linhano **74a** os picos

que surgem a  $m/z$  150 e 137 correspondem possivelmente a fragmentações derivadas do ião-fragmento a  $m/z$  180 resultante da retro-Diels-Alder. O núcleo da cromona em **74a** é evidenciado pelos iões de  $m/z$  280 (ião correspondente ao núcleo cromona),  $m/z$  251,  $m/z$  121 e  $m/z$  105 (Esquema 80).

Os restantes compostos foram caracterizados recorrendo à técnica de espectrometria de massa de *electrospray* (Tabela 32).



**Esquema 80**

**Tabela 45** Picos característicos, e respectiva intensidade relativa, nos espectros de massa de *electrospray* de (*E*)-2-estirilcromonolinhanos **73b-c**, **74b-c**, **75a** e **75c**.

Composto	[M+H] <sup>+</sup>	[M+Na] <sup>+</sup>	[M+K] <sup>+</sup>	[2M+Na] <sup>+</sup>
<b>73b</b>	519 (75)	541 (30)	-	-
<b>73c</b>	519 (100)	541 (20)	557 (4)	-
<b>74b</b>	519 (13)	-	-	-
<b>74c</b>	519 (10)	-	-	-
<b>75a</b>	459 (100)	481 (25)	497 (8)	939 (7)
<b>75c</b>	519 (70)	541 (20)	557 (5)	-

### 3.3.2.2 Caracterização do (*E*)-*o*-di-hidroxi-2-estirilcromonolinhano **81**

O espectro de *electrospray* do *o*-di-hidroxi-2-estirilcromonolinhano **81** apresenta o pico de maior intensidade ( $m/z$  445) correspondente ao ião [M+H]<sup>+</sup>. Pode-se também referir a presença do pico correspondente ao ião [M+Na]<sup>+</sup> e ao ião [M+K]<sup>+</sup>, a  $m/z$  467 e  $m/z$  483, respectivamente.

**Tabela 46** Picos característicos, e respectiva intensidade relativa, observados no espectro de massa de *electrospray* do linhano **81**.

Comp.	[M+H] <sup>+</sup>	[M+Na] <sup>+</sup>	[M+K] <sup>+</sup>
<b>81</b>	445 (55)	467 (10)	483 (15)



### 3.4 Conclusões

Nesta parte do trabalho sintetizaram-se derivados de linhanos do tipo 1,4-benzodioxano partindo de três (*E*)-poli-hidroxi-2-estirilcromonas por reacção de acoplamento oxidativo com o álcool coniferílico e na presença de carbonato de prata. Verificou-se que outros linhanos (derivados do tipo 1-benzofurano e dímeros do álcool coniferílico) foram obtidos resultando de outros acoplamentos. Verificou também que a reacção não era estereosselectiva, isto é obtinham-se os diastereómeros do mesmo tipo de linhano. Pelo mecanismo da reacção forma-se predominantemente um radical hidroxilo da (*E*)-2-estirilcromona, o qual pode seguir pelo menos dois tipos distintos de acoplamento, mas sendo um deles predominante. Os rendimentos obtidos foram baixos e apenas calculados para o linhano que não contém substituintes no anel A da unidade cromona, sendo este de 30%. A metodologia de purificação também requer aperfeiçoamento, uma vez que se deve perder composto aquando das purificações. Também foi possível obter um linhano *orto*-di-hidroxilado por clivagem do éter metílico.





# **Capítulo 4.**

## **Parte Experimental**



## 4.1 Reagentes, solventes, sílicas e equipamentos utilizados

Foram tidos em consideração os seguintes aspectos aquando da execução experimental:

- Os reagentes comerciais foram usados sem qualquer purificação prévia;
- Os solventes utilizados nas transformações e operações de purificação efectuadas eram analiticamente puros ou foram, sempre que necessário, purificados por destilação;
- O metanol foi seco por aquecimento a refluxo com magnésio, e destilado em seguida. O THF foi seco por aquecimento a refluxo sobre potássio metálico e na presença de benzofenona, até atingir uma coloração azul e destilado em seguida. A piridina foi seca por aquecimento a refluxo sobre NaOH e destilada em seguida. A DMF foi seca por aquecimento sobre MgSO<sub>4</sub> e destilado a pressão reduzida. O diclorometano (previamente acondicionado com CaCl<sub>2</sub>) foi seco por aquecimento a refluxo e destilado em seguida. O tolueno encontrava-se acondicionado em fio de sódio.
- As reacções químicas foram monitorizadas por cromatografia de camada fina, em folhas plastificadas revestidas de sílica gel 60 F<sub>254</sub> da Merck ou sílica gel N-HR/UV<sub>254</sub> da Macharey Nigel;
- As purificações em cromatografia de camada fina preparativa foram efectuadas em placas de vidro (20 x 20 cm) previamente revestidas de uma camada de sílica gel Merck 60 GF<sub>254</sub>, com uma espessura de 0,5 mm;
- Nas várias cromatografias de camada fina efetuadas, depois da eluição dos compostos, as placas foram observadas à luz ultravioleta a  $\lambda$  254 e/ou 366 nm;
- Para as purificações por cromatografia em coluna utilizou-se sílica Kielgel 60, da Merck, de granulometria de 32-63 ou 63-200 mesh;
- Os valores dos pontos de fusão foram determinados num aparelho de placa aquecida Reichert, modelo Thermovar, e não foram corrigidos; foram ainda medidos pontos de fusão num aparelho Büchi Melting Point B-540.
- Os espectros de massa de impacto electrónico foram efectuados num espectrómetro VG Autospec Q, operando a 70 eV. Os espectros de massa de ionização por bombardeamento de iões rápidos foram efectuados no mesmo espectrómetro, operando a 20 KV, com um canhão de iões de cézio e usando como matriz o álcool 3-nitrobenzílico (NBA). Os espectros de massa obtidos por electrospray foram efectuados num

espectrómetro Micromass Q-Tof-2<sup>TM</sup>, operando com o capilar a 3000V e o cone a 30 V, temperatura da fonte de 80°C e a temperatura de dessolvatação de 150°C. Os dados obtidos a partir dos espectros de massa são apresentados em termos de razão massa/carga dos iões correspondentes e entre parêntesis a intensidade relativa. Os espectros de massa de alta resolução foram realizadas na Universidade de Vigo, num analisador CHNS CARLO ERBA 1108.

- Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C foram obtidos numa grande maioria num espectrómetro Bruker Avance 300 operando a 300,13 e 70,47 MHz, respectivamente. Outros foram obtidos num espectrómetro Avance 500 operando a 500,13 e 125,77 MHz, sendo esse facto devidamente assinalado. Como padrão interno usou-se o tetrametilsilano. Os desvios químicos ( $\delta$ , ppm) indicados para cada composto foram obtidos, na sua maioria, em solução de clorofórmio deuterado. Quando se utilizou outro tipo de solvente, este aparece devidamente identificado. Nas caracterizações efectuadas por RMN de protão indica-se, além do desvio químico, a multiplicidade dos sinais e as correspondentes constantes de acoplamento ( $J$ , Hz).

- Os assinalamentos inequívocos das ressonâncias dos protões e carbonos foram efectuados com recurso às técnicas bidimensionais de HSQC e HMBC e em alguns casos também à técnica de COSY. A estereoquímica dos compostos foi estabelecida com recurso à técnica de NOESY.

- As microanálises elementares foram efectuadas num analisador CHNS LECO 932, no Departamento de Química da Universidade de Aveiro, tendo sido algumas realizadas na Universidade de Vigo.

## 4.2 Reacções pericíclicas envolvendo iletos de azometino gerados por reacção da cromona-3-carbaldeído com $\alpha$ -aminoácidos (Capítulo 1)

### 4.2.1 Reacção entre o ileto de azometino 6a e vários dipolarófilos

#### 4.2.1.1 Reacção entre o ileto de azometino 6a e o [60]fulereno

Refluxou-se uma solução contendo C<sub>60</sub> (100 mg, 0,14 mmol), *N*-metilglicina (45 mg, 0,5 mmol) e cromona-3-carbaldeído (**5**) (21 mg, 0,1 mmol) em tolueno (150 mL), sob atmosfera de N<sub>2</sub>, durante 6 h. Após este período, deixou-se arrefecer a mistura e o solvente foi parcialmente removido a pressão reduzida. O resíduo foi purificado através de cromatografia rápida (sílica) usando como eluente um gradiente de tolueno a tolueno/AcOEt (8:2). A primeira fracção recolhida foi o C<sub>60</sub> excedente e a seguinte foi o mono-aducto **7a**. Produtos de elevada polaridade foram descartados. A díade cromona-fulereno **7a** foi cristalizada em CHCl<sub>3</sub>/CS<sub>2</sub>/hexano (sólido castanho) e obtida com um rendimento de 38% (42 mg). **P.f.** > 300 °C.

#### 3-(1-Metiltetra-hidro[60]fulero[c]pirrol-2-il)cromona (**7a**)

**RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>/CS<sub>2</sub>),  $\delta$ : 8,53 (s, 1H, H-2); 8,19 (dd, *J* 7,9 e 1,6 Hz, 1H, H-5); 7,68 (ddd, *J* 8,2, 7,3 e 1,6 Hz, 1H, H-7); 7,49 (d, *J* 8,2 Hz, 1H, H-8); 7,41 (ddd, *J* 7,9, 7,3 e 1,0 Hz, 1H, H-6); 5,61 (s, 1H, H-2'); 4,93 (d, *J* 9,5 Hz, 1H, H-5'); 4,31 (d, *J* 9,5 Hz, 1H, H-5'); 2,85 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>/CS<sub>2</sub>),  $\delta$ : 176,5 (C-4); 157,1 (C-2); 155,9 (C-9); 156,2; 153,9; 153,1; 152,8; 147,13; 147,11; 146,5; 146,3; 146,1; 146,0; 145,90; 145,86; 145,8; 145,6; 145,43; 145,38; 145,36; 145,3; 145,2; 145,1; 145,0; 144,9; 144,4; 144,33; 144,27; 144,2; 142,9; 142,8; 142,52; 142,48; 142,39; 142,36; 142,19; 142,17; 142,1; 141,98; 141,95; 141,9; 141,83; 141,79; 141,7; 141,58; 141,56; 141,3; 140,1; 139,7; 139,6; 136,3; 136,1; 135,2; 133,7 (C-7); 126,2 (C-5); 125,4 (C-6); 123,7 (C-10); 120,7 (C-3); 118,1 (C-8); 75,8 (C-4'); 72,0 (C-2'); 69,7 (C-5'); 68,7 (C-3'); 39,7 (CH<sub>3</sub>). **EM (FAB<sup>+</sup>)**, *m/z* (int. rel.): 923 [(M+H)<sup>+</sup>]; 922 (M<sup>+</sup>); 720 (C<sub>60</sub><sup>+</sup>). **EMAR (EI)**, C<sub>72</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>2</sub>: esperado: 922,0868 (M+H)<sup>+</sup>, obtido 922,0883.

#### 4.2.1.2 Reacção entre o ileto de azometino 6a e a *N*-fenilmaleimida

Refluxou-se uma solução de cromona-3-carbaldeído (**5**) (129 mg, 0,739 mmol), *N*-metilglicina (129 mg, 1,44 mmol) e *N*-fenilmaleimida (200 mg, 1,15 mmol) em tolueno (30 mL), durante 7 h, sob atmosfera de N<sub>2</sub>. O solvente foi removido a pressão reduzida e a mistura foi purificada por cromatografia rápida (sílica), usando um gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt (50:50) como eluente. A primeira fracção foi a *N*-fenilmaleimida de partida e a seguinte o benzoílpírrol **8a** (40 mg,  $\eta$ = 27%). O aducto **7b** (isómero com configuração *cis*) foi recolhido de seguida, o qual foi purificado posteriormente por tlc preparativa usando tolueno/acetato de etilo (90:10) como eluente. O referido aducto **7b** foi cristalizado em 1-clorobutano originando cristais brancos (91,3 mg,  $\eta$ = 33%) com ponto de fusão de 242-243 °C. A última fracção correspondeu ao aducto **7c** (isómero com configuração *trans*) o qual foi cristalizado em 1-clorobutano para originar cristais brancos (75,3 mg,  $\eta$ = 27%) com o ponto de fusão de 272-274 °C.

#### *rel*-(3a*S*,4*R*,6a*S*)-5-Metil-4-(3-cromonil)-2-fenil-3a,4,6,6a-tetra-hidropírrolo[3,4-*c*]pírrol-1,3-diona (**7b**)

**RMN de <sup>1</sup>H,  $\delta$ :** 8,25 (dd, *J* 8,0 e 1,7 Hz, 1H, H-5'); 7,79 (d, *J* 0,8 Hz, 1H, H-2'); 7,65 (ddd, *J* 8,6, 7,0 e 1,7 Hz, 1H, H-7'); 7,34-7,44 (m, 5H, H-6', 8', 3'', 4'', 5''); 7,18-7,21 (m, 2H, H-2'', 6''); 3,98 (d largo, *J* 8,4 Hz, 1H, H-4); 3,87 (dd, *J* 8,4 e 7,9 Hz, 1H, H-3a); 3,70 (d, *J* 9,8 Hz, 1H, H-6); 3,43 (dd, *J* 7,9 e 7,4 Hz, 1H, H-6a); 2,71 (dd, *J* 9,8 e 7,4 Hz, 1H, H-6); 2,33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C,  $\delta$ :** 178,0 (C-1); 177,4 (C-4'); 174,8 (C-3); 156,4 (C-9'); 153,2 (C-2'); 133,7 (C-7'); 131,8 (C-1''); 129,1 (C-3'', 5''); 128,5 (C-4''); 126,3 (C-2'', 6''); 125,8 (C-5'); 125,2 (C-6'); 123,5 (C-10'); 120,4 (C-3'); 118,2 (C-8'); 63,9 (C-4); 58,9 (C-6); 48,2 (C-3a); 43,7 (C-6a); 40,2 (CH<sub>3</sub>). **EM (EI), *m/z* (int. rel.):** 374 (M<sup>+</sup>, 15,5); 359 (100); 345 (0,6); 329 (0,6); 252 (4,3); 238 (12,0); 226 (11,9); 212 (28); 200 (6,0); 186 (2,8); 172 (4,2); 159 (2,9); 141 (0,7); 128 (2,9); 121 (7,3); 114 (3,9); 106 (4,8); 91 (9,9); 84 (6,9); 77 (13,0); 65 (7,1); 57 (1,0); 51 (5,6). **Análise elementar (%):** C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, esperado: C (70,58); N (7,48) e H (4,85), obtido: C (70,53), N (7,39) e H (4,90).

***rel*-(3a*S*,4*S*,6a*S*)-5-Metil-4-(3-cromonil)-2-fenil-3a,4,6,6a-tetra-hidropirrol[3,4-*c*]pirrol-1,3-diona (7c)**

**RMN de  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ :** 8,23 (dd,  $J$  8,0 e 1,6 Hz, 1H, H-5'); 7,93 (s, 1H, H-2'); 7,71 (ddd,  $J$  8,5, 7,0 e 1,6 Hz, 1H, H-7'); 7,33-7,51 (m, 7H, H-6',8' e  $N\text{-C}_6\text{H}_5$ ); 3,82-3,88 (m, 3H, H-3a,4,6a); 3,51 (dd,  $J$  9,7 e 7,6 Hz, 1H, H-6); 2,97 (dd, 1H,  $J$  9,7 e 4,1 Hz, H-6); 2,25 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ). **RMN de  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ :** 177,9 (C-1); 177,4 (C-3); 177,2 (C-4'); 156,2 (C-9'); 155,3 (C-2'); 134,0 (C-7'); 131,9 (C-1''); 129,1 (C-3'',5''); 128,6 (C-4''); 126,5 (C-2'',6''); 126,0 (C-5'); 125,6 (C-6'); 124,3 (C-10'); 120,7 (C-3'); 118,1 (C-8'); 66,0 (C-4); 57,8 (C-6); 50,5 (C-3a); 45,4 (C-6a); 38,1 ( $\text{CH}_3$ ). **EM (EI),  $m/z$  (int. rel.):** 374 ( $\text{M}^+$ , 15); 359 (100); 345 (0,5); 329 (0,2); 291 (0,3); 274 (0,3); 252 (1,7); 238 (5,9); 226 (6,5); 212 (14,5); 199 (9,8); 184 (1,9); 171 (7,4); 160 (3,0); 128 (2,7); 121 (4,8); 114 (3,8); 106 (2,6); 92 (4,7); 84 (16,5); 65 (3,8); 57 (0,8). **Análise elementar (%):**  $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ , esperado: C (70,58), N (7,48) e H (4,85), obtido C (70,58), N (7,38) e H (4,88).

A caracterização do composto **8a** será apresentada posteriormente (ver Reacção da cromona-3-carbaldeído com *N*-metilglicina).

#### 4.2.1.3 Reacção entre o ileto de azometino 6a e a 1,4-naftoquinona

Refluxou-se uma solução de cromona **5** (52,2 mg, 0,29 mmol), *N*-metilglicina (127,8 mg, 1,4 mmol) e 1,4-naftoquinona (68,8 mg, 0,44 mmol) em tolueno (20 mL), durante 20 h, e sob atmosfera de azoto. O controlo da reacção foi efectuado por tlc até se verificar o consumo total da cromona de partida e a formação de uma mistura complexa de compostos. O solvente foi removido a pressão reduzida e a mistura foi purificada por cromatografia rápida (sílica), usando um gradiente de tolueno a tolueno/AcOEt (95:5) como eluente. A primeira fracção recolhida foi a 1,4-naftoquinona excedente, seguindo-se o benzoílpírrrol **8a** (24 mg,  $\eta$ =40%). As fracções recolhidas posteriormente não foram identificadas, uma vez que os seus espectros de RMN de  $^1\text{H}$  se apresentavam bastante complexos.

#### 4.2.1.4 Reacção entre o ileto de azometino 6a e o fumarato de dimetilo

Refluxou-se uma solução de fumarato de dimetilo (34,4 mg, 0,24 mmol) e *N*-metilglicina (52,2 mg, 0,57 mmol) em tolueno (20 mL), sob atmosfera de azoto, à qual se foi adicionando, gota-a-gota durante 3 h, uma solução da cromona-3-carbaldeído (**5**) (21,5 mg, 0,12 mmol) em tolueno/diclorometano (8:2). A reacção foi controlada por tlc e após 8h verificou-se que existia cromona de partida. Adicionou-se posteriormente mais *N*-metilglicina (10,7 mg, 0,3 mmol) à mistura reaccional e mistura refluxou-se até se verificar o consumo total da cromona de partida (mais 3 h). A reacção ficou sob agitação durante 8:30h à temperatura ambiente. O solvente foi removido a pressão reduzida e a mistura foi purificada por cromatografia em coluna (sílica), eluindo inicialmente com tolueno. Aumentando o gradiente de polaridade com AcOEt isolou-se a fracção de maior  $R_f$ . Esta fracção era o benzoílpírrrol **8a** (14,5 mg,  $\eta$ = 60%). Da purificação efectuada, os compostos mais polares não foram isolados uma vez que apresentavam muito arrastamento na placa de tlc.

#### 4.2.1.5 Reacção entre o ileto de azometino 6a e o acetilenodicarboxilato de dimetilo

Refluxou-se uma solução de cromona-3-carbaldeído (**5**) (102,8 mg, 0,59 mmol), *N*-metilglicina (109,5 mg, 1,23 mmol) e acetilenodicarboxilato de dimetilo (0,14 mL, 1,13 mmol), em tolueno (30 mL), durante 24 h sob atmosfera de azoto. Após este período verificou-se por controlo de tlc que ainda existia cromona e dipolarófilo por reagir. Adicionou-se mais *N*-metilglicina (51,0 mg, 0,57 mmol) e deixou-se a mistura a refluxar até se verificar o consumo total da cromona de partida (43 h). O solvente foi removido sob vácuo e a mistura foi purificada em cromatografia em coluna (sílica), eluindo com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , o que permitiu o isolamento do benzoílpírrrol **8a** (71 mg, 60%). A fracção recolhida de seguida foi purificada por cromatografia tlc preparativa, mas os compostos isolados não eram os cicloaductos esperados. No topo da coluna ficaram retidos compostos que não foram isolados.



## 4.2.2 Reacções do ileto de azometino 6a na ausência de dipolarófilos

### 4.2.2.1 Reacção da cromona-3-carbaldeído com *N*-metilglicina

O melhor procedimento para sintetizar o 3-(2-hidroxibenzoíl)-1-metilpirrol (**8a**) foi o seguinte: refluxou-se uma solução de cromona-3-carbaldeído (**5**) (50,9 mg, 0,29 mmol) e *N*-metilglicina (64,6 mg, 0,73 mmol) em tolueno (25 mL) sob atmosfera de azoto e durante 7:30 h. Removeu-se parcialmente o solvente a pressão reduzida e purificou-se a mistura por cromatografia rápida (sílica) usando tolueno como eluente. A primeira fracção recolhida foi o 3-(2-hidroxibenzoíl)-1-metilpirrol (**8a**); este foi cristalizado em etanol originando cristais amarelos (46,9 mg,  $\eta$ = 80%) com ponto de fusão 76-77 °C (Lit.,<sup>38</sup> 83-84 °C). Uma fracção minoritária da pirrolidina **7d** foi também isolada. A pirrolidina **7d** foi cristalizada em etanol para formar cristais amarelos com ponto de fusão 166-169 °C. O rendimento do composto **7d** foi aumentado para 50% fazendo reagindo a cromona **5** (1 g; 5,74 mmol) com a *N*-metilglicina numa proporção de 10:1. A reacção decorreu em refluxo de tolueno (25 mL) durante 15 h. A purificação foi efectuada em cromatografia rápida (sílica), eluindo inicialmente com uma mistura diclorometano/éter (50:50), depois com diclorometano e posteriormente eluindo com misturas crescentes de AcOEt. Neste caso o 3-(2-hidroxibenzoíl)-1-metilpirrol (**8a**) foi obtido com o rendimento de 22%, e as pirrolidinas **7e** e **7f** foram obtidas com um rendimento de 3% cada.

#### 3-(2-Hidroxibenzoíl)-1-metilpirrol (**8a**)

**RMN de  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ :** 12,22 (s, 1H, 2'-OH); 7,94 (dd,  $J$  8,0 e 1,7 Hz, 1H, H-6'); 7,44 (ddd,  $J$  8,4, 7,1 e 1,7 Hz, 1H, H-4'); 7,28 (t,  $J$  1,9 Hz, 1H, H-2); 7,02 (dd,  $J$  8,4 e 1,1 Hz, 1H, H-3'); 6,90 (ddd,  $J$  8,0, 7,1 e 1,1 Hz, 1H, H-5'); 6,65-6,69 (m, 2H, H-4, 5); 3,74 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>).  
**RMN de  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ :** 193,6 (C=O); 162,2 (C-2'); 134,8 (C-4'); 131,7 (C-6'); 128,3 (C-2); 123,6 (C-3); 123,3 (C-5); 120,5 (C-1'); 118,4 (C-5'); 118,0 (C-3'); 111,3 (C-4); 36,7 (N-CH<sub>3</sub>).  
**EM (EI),  $m/z$  (int. rel.):** 201 ( $\text{M}^+$ , 87); 184 (9,5); 173 (2); 159 (2); 149 (4); 131 (2); 121 (10); 115 (2); 108 (41); 104 (1,5); 100 (3,5); 92 (5); 81 (100); 65 (8); 53 (9). **Análise elementar (%)**: C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>, esperado: C (71,63), N (6,96) e H (5,51), obtido: C (71,49), N (6,58) e H (5,76).

***rel*-(1*R*,3*aR*,9*aR*)-2-Metil-1-(cromon-3-il)-1,3,3*a*,9*a*-tetra-hidro-1*H*-cromen[2,3-*c*]pirrol-9-ona (7d)**

**RMN de  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ :** 8,24 (dd,  $J$  8,0 e 1,7 Hz, 1H, H-5'); 7,83 (s, 1H, H-2'); 7,60 (ddd,  $J$  8,5, 7,1 e 1,7 Hz, 1H, H-7'); 7,56 (dd,  $J$  8,0 e 1,7 Hz, 1H, H-5); 7,43 (ddd,  $J$  8,4, 7,0 e 1,7 Hz, 1H, H-7); 7,37 (ddd,  $J$  8,0, 7,1 e 1,0 Hz, 1H, H-6'); 7,31 (d,  $J$  8,5 Hz, 1H, H-8'); 6,97 (dd,  $J$  8,4 e 1,0 Hz, H-8); 6,86 (ddd,  $J$  8,0, 7,0 e 1,0 Hz, 1H, H-6); 5,09-5,11 (m, 1H, H-3*a*); 4,42 (d,  $J$  10,8 Hz, 1H, H-1); 3,61 (d,  $J$  10,8 Hz, 1H, H-3); 3,60 (dd,  $J$  10,8 e 6,2 Hz, 1H, H-9*a*); 2,83 (dd,  $J$  10,8 e 3,5 Hz, 1H, H-3); 2,39 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ). **RMN de  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ :** 190,0 (C-9); 177,0 (C-4'); 160,7 (C-4*a*); 156,1 (C-9'); 155,1 (C-2'); 136,2 (C-7); 133,4 (C-7'); 126,7 (C-5); 126,2 (C-5'); 125,0 (C-6'); 123,5 (C-10'); 121,5 (C-3'); 121,4 (C-6); 120,7 (C-8*a*); 117,9 e 117,9 (C-8' e C-8); 79,4 (C-3*a*); 62,4 (C-1); 62,2 (C-3); 52,4 (C-9*a*); 40,6 ( $\text{CH}_3$ ). **EM (EI),  $m/z$  (int. rel.):** 347 ( $\text{M}^{+\bullet}$ , 32); 332 (23,5); 315 (3); 304 (6); 287 (2); 252 (1,5); 238 (1,5); 226 (100); 212 (66,5); 201 (12,5); 184 (9); 171 (7); 156 (4); 149 (6,5); 131 (7); 121 (49,5); 106 (9); 92 (16); 81 (36); 69 (10); 57 (16,5). **EMAR (EI),  $m/z$ :**  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ , esperado 347,1158 ( $\text{M}^{+\bullet}$ ), obtido 347,1152. **Análise elementar (%):**  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ , esperado: C (72,61), N (4,03) e H (4,93), obtido: C (72,96), N (4,09) e H (4,89).

***rel*-(1*R*,3*aR*,9*aR*)-2-Metil-1-(cromon-3-il)-1,3,3*a*,9*a*-tetra-hidro-1*H*-cromen[2,3-*c*]pirrol-4-ona (7e)**

**RMN de  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ :** 8,28 (dd,  $J$  7,8 e 1,3 Hz, 1H, H-5'); 7,83 (dd,  $J$  7,7 e 1,8 Hz, 1H, H-5); 7,72 (d,  $J$  1,0 Hz, 1H, H-2'); 7,68 (ddd,  $J$  8,0, 7,6 e 1,7 Hz, 1H, H-7'); 7,41-7,47 (m, 2H, H-6', 8'); 7,24 (ddd,  $J$  8,1, 7,6 e 1,8 Hz, 1H, H-7); 6,92 (ddd,  $J$  7,7, 7,6 e 0,9 Hz, 1H, H-6); 6,49 (dd,  $J$  8,1 e 0,9 Hz, H-8); 5,38 (t,  $J$  6,6 Hz, 1H, H-9*a*); 4,13 (dd,  $J$  6,6 e 1,0 Hz, 1H, H-1); 3,63 (dd,  $J$  9,7 e 4,1 Hz, 1H, H-3); 3,32-3,38 (m, 1H, H-3*a*); 2,83 (dd,  $J$  9,7 e 7,7 Hz, 1H, H-3); 2,32 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ). **RMN de  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ :** 192,3 (C-4); 177,6 (C-4'); 160,7 (C-8*a*); 156,2 (C-9'); 155,3 (C-2'); 136,1 (C-7); 133,6 (C-7'); 126,6 (C-5); 125,7 (C-5'); 125,1 (C-6'); 123,5 (C-10'); 121,2 (C-6); 120,0 (C-4*a*); 119,4 (C-3'); 118,1 (C-8'); 117,7 (C-8); 79,4 (C-9*a*); 66,5 (C-1); 57,8 (C-3); 47,3 (C-3*a*); 41,4 ( $\text{CH}_3$ ). **EM (ESI),  $m/z$  (int. rel.):** 348 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100); 370 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 6), 386 ( $[\text{M}+\text{K}]^+$ , 1) e 717 ( $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ , 3).

***rel*-(1*S*,3*aR*,9*aR*)-2-Metil-1-(cromon-3-il)-1,3,3*a*,9*a*-tetra-hidro-1*H*-cromen[2,3-*c*]pirrol-9-ona (7f)**

**RMN de  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ :** 8,24 (dd,  $J$  8,0 e 1,6 Hz, 1H, H-5'); 8,17 (d,  $J$  1,2 Hz, 1H, H-2'); 7,86 (dd,  $J$  8,0 e 1,8 Hz, 1H, H-5); 7,69 (ddd,  $J$  8,5, 7,0 e 1,6 Hz, 1H, H-7'); 7,48-7,54 (m, 2H, H-7,8'); 7,42 (ddd,  $J$  8,0, 7,0 e 1,1 Hz, 1H, H-6'); 7,09 (dd,  $J$  8,4 e 1,1 Hz, H-8); 7,02 (ddd,  $J$  8,0, 7,0 e 1,1 Hz, 1H, H-6); 4,91 (dd,  $J$  4,2 e 1,2 Hz, 1H, H-9a); 4,19 (t,  $J$  1,2 Hz, 1H, H-1); 3,49 (dd,  $J$  8,1 e 7,5 Hz, 1H, H-3); 3,13-3,21 (m, 1H, H-4'); 3,00 (dd,  $J$  11,8 e 8,1 Hz, 1H, H-3); 2,52 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ). **RMN de  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ :** 191,3 (C-4); 177,6 (C-4'); 159,9 (C-8a); 156,5 (C-9'); 154,8 (C-2'); 136,5 (C-7); 133,8 (C-7'); 126,7 (C-5); 125,7 (C-5'); 125,3 (C-6'); 123,8 (C-10'); 122,3 (C-3'); 121,7 (C-6); 119,9 (C-4a); 118,5 (C-8); 118,2 (C-8'); 85,8 (C-9a); 69,5 (C-1); 55,9 (C-3); 48,8 (C-3a); 41,2 ( $\text{CH}_3$ ). **EM (ESI),  $m/z$  (int. rel.):** 348 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100).

### 4.2.3 Reacção da cromona-3-carbaldeído com $\alpha$ -aminoácidos

#### 4.2.3.1 Reacção da cromona-3-carbaldeído com glicina

Refluxou-se uma solução de cromona-3-carbaldeído (**5**) (98,5 mg, 0,56 mmol) e glicina (222,0 mg, 2,96 mmol), em tolueno (50 mL), durante 17 h, sob atmosfera de  $\text{N}_2$ . Removeu-se parte do solvente a pressão reduzida e purificou-se a mistura através de cromatografia rápida (sílica) usando tolueno como eluente. A primeira fracção recolhida foi o 2-(cromon-3-il)-4-(2-hidroxibenzoíl)pirrol **8b** o qual foi cristalizado em 1-clorobutano para originar cristais brancos (1,7 mg,  $\eta = 2\%$ ) com ponto de fusão 254-255 °C (Lit.,<sup>38</sup> 242-243 °C). A segunda fracção obtida foi o 3-(2-hidroxibenzoíl)pirrol **8c** que foi cristalizado em etanol para originar cristais amarelos (48,7 mg,  $\eta = 46\%$ ) com ponto de fusão 128-129 °C.

#### 2-(3-cromonil)-4-(2-hidroxibenzoíl)pirrol (**8b**)

**RMN de  $^1\text{H}$  (500,13 MHz),  $\delta$ :** 12,15 (s, 1H, 2''-OH); 11,50 (s largo, 1H,  $\text{NH}$ ); 8,52 (s, 1H, H-2'); 8,33 (dd,  $J$  8,0 e 1,6 Hz, 1H, H-5'); 7,99 (dd,  $J$  7,8 e 1,6 Hz, 1H, H-6'); 7,75 (ddd,  $J$  8,5, 7,1 e 1,6 Hz, 1H, H-7'); 7,56 (d,  $J$  8,5 Hz, 1H, H-8'); 7,52 (dd,  $J$  3,0 e 1,6 Hz,

1H, H-5); 7,47-7,51 (m, 2H, H-4'',6'); 7,05 (dd, *J* 8,3 e 0,9 Hz, 1H, H-3''); 7,01 (dd, *J* 2,3 e 1,6 Hz, 1H, H-3); 6,94 (ddd, *J* 7,8, 7,6 e 0,9 Hz, 1H, H-5''). **RMN de  $^{13}\text{C}$  (125,77 MHz),  $\delta$ :** 194,0 (C=O); 177,0 (C-4'); 162,3 (C-2''); 155,8 (C-9'); 151,7 (C-2'); 135,1 (C-4''); 134,2 (C-7'); 131,7 (C-6''); 126,3 (C-2); 126,0 (C-5'); 125,7 (C-6'); 124,8 (C-5); 123,9 e 123,8 (C-10' e C-4); 120,5 (C-1''); 118,6 (C-5''); 118,3 (C-8'); 118,2 (C-3''); 115,3 (C-3'); 105,0 (C-3). **EM (EI), *m/z* (int. rel.):** 331 ( $\text{M}^{+}$ , 62,5); 303 (3,5); 238 (14); 226 (1); 211 (100); 198 (1,5); 183 (6); 172 (3); 154 (5,5); 138 (1,5); 127 (3,5); 121 (9,5); 105 (3,5); 91 (19,5); 77 (7); 65 (8). **Análise elementar (%):**  $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{NO}_4$ , esperado: C (72,50), N (4,23) e H (3,95), obtido: C (72,50), N (4,17) e H (4,01).

### 3-(2-Hidroxibenzoíl)pirrol (8c)

**RMN de  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ :** 12,20 (s, 1H, 2'-OH); 8,76 (s largo, 1H, NH); 7,96 (dd, *J* 8,0 e 1,7 Hz, 1H, H-6'); 7,44-7,50 (m, 1H, H-4'); 7,46 (t, *J* 3,3 Hz, 1H, H-2); 7,04 (dd, *J* 8,3 e 1,1 Hz, 1H, H-3'); 6,91 (ddd, *J* 8,0, 7,1 e 1,1 Hz, 1H, H-5'); 6,87-6,89 (m, 1H, H-5); 6,76-6,79 (m, 1H, H-4). **RMN de  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ :** 194,3 (C=O); 162,3 (C-2'); 135,1 (C-4'); 131,9 (C-6'); 124,7 (C-2); 123,9 (C-3); 120,5 (C-1'); 119,3 (C-5); 118,5 (C-5'); 118,1 (C-3'); 110,8 (C-4). **EM (EI), *m/z* (int. rel.):** 187 ( $\text{M}^{+}$ , 100); 170 (4); 159 (2,5); 130 (6,5); 121 (50); 115 (2); 103 (5); 94 (67,5); 77 (11); 67 (76), 53 (7). **Análise elementar (%):**  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}_2$ , esperado: C (70,58), N (7,48) e H (4,85), obtido: C (70,34), N (7,50) e H (4,92).

#### 4.2.3.2 Reacção da cromona-3-carbaldeído com L-fenilalanina

Refluxou-se uma solução de cromona-3-carbaldeído (**5**) (99,3 mg, 0,57 mmol) e L-fenilalanina (96,7 mg, 0,58 mmol), em tolueno (25 mL), durante 3 h sob atmosfera de  $\text{N}_2$ . Removeu-se parte do solvente através de pressão reduzida e purificou-se a mistura através de cromatografia rápida (sílica) usando um gradiente de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$  como eluente. O 2-benzil-4-(2-hidroxibenzoíl)pirrol (**8d**) (43,0 mg,  $\eta$ =27%) foi obtido sob a forma de óleo amarelo.

### 2-Benzil-4-(2-hidroxibenzoil)pirrol (8d)

**RMN de  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ :** 12,21 (s, 1H, 2'-OH); 8,47 (s largo, 1H, 1-NH); 7,94 (dd,  $J$  8,0 e 1,7 Hz, 1H, H-6'); 7,44 (ddd,  $J$  8,4, 7,1 e 1,7 Hz, 1H, H-4'); 7,21-7,34 (m, 5H, 2-CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 7,28 (dd,  $J$  2,8 e 1,7 Hz, 1H, H-5); 7,01 (dd,  $J$  8,4 e 1,1 Hz, 1H, H-3'); 6,89 (ddd,  $J$  8,0, 7,1 e 1,1 Hz, 1H, H-5'); 6,52 (s largo, 1H, H-3); 3,99 (s, 2H, 2-CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). **RMN de  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ :** 194,1 (C=O); 162,2 (C-2'); 138,1 (C-1 em 2-CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 134,9 (C-4'); 132,6 (C-2); 131,8 (C-6'); 128,8 (C-3,5 em 2-CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 128,7 (C-2,6 em 2-CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 126,9 (C-4 em 2-CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 124,7 (C-5); 123,9 (C-4); 120,5 (C-1'); 118,5 (C-5'); 118,0 (C-3'); 108,5 (C-3); 33,7 (2-CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). **EM (EI),  $m/z$  (int. rel.):** 277 ( $\text{M}^+$ , 100); 260 (9); 249 (4); 231 (3); 211 (1); 198 (3); 186 (22); 172 (5); 157 (92); 139 (1); 128 (11); 121 (26); 115 (7); 106 (24); 91 (29); 80 (36); 65 (65); 57 (3). **EMAR (EI),  $m/z$ :** C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>, esperado: 277,1103 ( $\text{M}^+$ ), obtido: 277,1103.

#### 4.2.3.3 Reacção da cromona-3-carbaldeído com L-prolina

Refluxou-se uma solução de cromona-3-carbaldeído (**5**) (100 mg, 0,57 mmol) e L-prolina (329,6 mg, 2,86 mmol), em tolueno (50 mL), durante 4 h e sob atmosfera de N<sub>2</sub>. Removeu-se parcialmente o solvente a pressão reduzida e a mistura foi purificada por cromatografia rápida (sílica) usando tolueno como eluente. O 6-(2-hidroxibenzoil)-2,3-di-hidro-1H-pirrolizina (**8e**) (28,5 mg,  $\eta$  = 22%) foi obtido sob a forma de óleo amarelo. Este composto decompõe-se lentamente à temperatura ambiente.

### 6-(2-Hidroxibenzoil)-2,3-di-hidro-1H-pirrolizina (8e)

**RMN de  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ :** 12,24 (s, 1H, 2'-OH); 7,95 (dd,  $J$  8,0 e 1,7 Hz, 1H, H-6'); 7,44 (ddd,  $J$  8,5, 7,2 e 1,7 Hz, 1H, H-4'); 7,27 (d,  $J$  1,2 Hz, 1H, H-5); 7,01 (dd,  $J$  8,5 e 1,0 Hz, 1H, H-3'); 6,89 (ddd,  $J$  8,0, 7,2 e 1,0 Hz, 1H, H-5'); 6,37 (q,  $J$  1,2 Hz, 1H, H-7); 4,03 (t,  $J$  7,2 Hz, 2H, H-3); 2,88 (dt,  $J$  7,2 e 1,2 Hz, 2H, H-1); 2,55 (qui,  $J$  7,2 Hz, 2H, H-2). **RMN de  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ :** 193,8 (C=O); 162,2 (C-2'); 138,7 (C-8); 134,6 (C-4'); 131,8 (C-6'); 127,7 (C-6); 121,2 (C-5); 120,7 (C-1'); 118,3 (C-5'); 117,9 (C-3'); 102,0 (C-7); 46,7 (C-3); 27,8 (C-2); 23,9 (C-1). **EM (EI),  $m/z$  (int. rel.):** 227 ( $\text{M}^+$ , 80,5); 210 (11); 198 (8); 186 (7,5); 170 (3,5); 159

(3,5); 147 (2,5); 134 (28); 121 (10); 115 (6); 107 (100); 93 (5,5); 81 (1); 77 (15,5); 65 (18,5). **EMAR (EI),  $m/z$ :**  $C_{14}H_{13}NO_2$ , esperado: 227,0946 ( $M^{+*}$ ), obtido: 227,0948.

#### 4.2.3.4 Reacção da cromona-3-carbaldeído com *N*-benzilglicina

Refluxou-se uma solução de cromona-3-carbaldeído (**5**) (99,9 mg, 0,57 mmol), hidrocloreto de *N*-benzilglicina (296,8 mg, 1,47 mmol) e carbonato de potássio (209,1 mg, 1,51 mmol), em 1,4-dioxano seco (25 mL), durante 5 h sob atmosfera de  $N_2$ . Após arrefecimento até a temperatura ambiente filtrou-se a mistura reaccional e o evaporou-se o solvente a de pressão reduzida. Dissolveu-se o resíduo em tolueno e purificou-se o produto por cromatografia rápida (sílica) usando tolueno como eluente. O 1-benzil-3-(2-hidroxibenzoil)pirrol (**8f**) foi obtido puro (138,2 mg,  $\eta$ = 87%) apresentando-se como óleo amarelo.

#### 1-Benzil-3-(2-hidroxibenzoil)pirrol (**8f**)

**RMN de  $^1H$ ,  $\delta$ :** 12,20 (s, 1H, 2'-OH); 7,93 (dd,  $J$  8,0 e 1,7 Hz, 1H, H-6'); 7,44 (ddd,  $J$  8,4, 7,1 e 1,7 Hz, 1H, H-4'); 7,32-7,37 (m, 4H, H-2 e H-3,4,5 em  $N-CH_2C_6H_5$ ); 7,16-7,19 (m, 2H, H-2,6 em  $N-CH_2C_6H_5$ ); 7,01 (dd,  $J$  8,4 e 1,1 Hz, 1H, H-3'); 6,88 (ddd,  $J$  8,0, 7,1 e 1,1 Hz, 1H, H-5'); 6,71-6,74 (m, 2H, H-4,5); 5,12 (s, 2H,  $N-CH_2C_6H_5$ ). **RMN de  $^{13}C$ ,  $\delta$ :** 193,7 (C=O); 162,3 (C-2'); 136,2 (C-1 de  $N-CH_2C_6H_5$ ); 134,9 (C-4'); 131,7 (C-6'); 129,0 (C-3,5 em  $N-CH_2C_6H_5$ ); 128,3 (C-4 em  $N-CH_2C_6H_5$ ); 127,7 (C-2); 127,2 (C-2,6 em  $N-CH_2C_6H_5$ ); 123,8 (C-3); 122,7 (C-5); 120,5 (C-1'); 118,5 (C-5'); 118,0 (C-3'); 111,5 (C-4); 53,9 ( $N-CH_2Ph$ ). **EM (EI),  $m/z$  (int. rel.):** 277 ( $M^{+*}$ , 86); 260 (5); 186 (7); 172 (6); 157 (63); 131 (4); 121 (5); 103 (3); 91 (100); 83 (1); 77 (6); 65 (26). **EMAR (EI),  $m/z$ :**  $C_{18}H_{15}NO_2$ , esperado: 277,1103 ( $M^{+*}$ ), obtido: 277,1104.

#### 4.2.3.5 Reacção da cromona-3-carbaldeído com glicinato de metilo

Colocou-se uma solução de hidrocloreto de glicinato de metilo (355,3 mg, 2,83 mmol) e carbonato de potássio (398,6 mg, 2,88 mmol), em tolueno (60 mL), a agitar à

temperatura ambiente, durante 15 a 30 min. Adicionou-se a cromona-3-carbaldeído (**5**) (99,9 mg, 0,57 mmol) e aqueceu-se a mistura até refluxo durante 10 h sob atmosfera de N<sub>2</sub>. Filtrou-se a mistura reaccional e removeu-se parte do solvente a de pressão reduzida. Purificou-se a mistura por cromatografia rápida (sílica) usando tolueno como eluente. A primeira fracção recolhida foi o 6-(3-cromonil)-4-(2-hidroxibenzoíl)piridina-2-carboxilato de metilo (**9**) a qual foi cristalizada em 1-clorobutano para originar cristais amarelo claro (7 mg,  $\eta$ = 6%) com o ponto de fusão a 200-202 °C. A segunda fracção foi o 4-(2-hidroxibenzoíl)pirrol-2-carboxilato de metilo (**8g**) foi cristalizado em etanol para originar cristais amarelos (51,5 mg,  $\eta$ = 37%) com o ponto de fusão a 149 °C (Lit.,<sup>66</sup> 149-150 °C). O 9-oxo-2-(3-cromonil)-9*H*-3-azaxanteno-4-carboxilato de metilo (**10a**) foi obtido de uma forma idêntica mas usando um equiv. de hidrocloreto de glicinato de metilo (72,3 mg, 0,58 mmol) e 0,5 equiv. de carbonato de potássio (40,7 mg, 0,29 mmol). O 9-oxo-2-(3-cromonil)-9*H*-3-azaxanteno-4-carboxilato de metilo (**10a**), que tinha menor valor de R<sub>f</sub> que **8g** e **9**, foi cristalizado em 1-clorobutano para originar cristais brancos (13,6 mg,  $\eta$ = 12%) com ponto de fusão > 300 °C.

#### 4-(2-Hidroxibenzoíl)pirrol-2-carboxilato de metilo (**8g**)

**RMN de <sup>1</sup>H,  $\delta$ :** 12,04 (s, 1H, 2'-OH); 9,72 (s largo, 1H, NH); 7,90 (dd, *J* 8,0 e 1,7 Hz, 1H, H-6'); 7,61 (dd, *J* 3,3 e 1,6 Hz, 1H, H-5); 7,50 (ddd, *J* 8,4, 7,1 e 1,7 Hz, 1H, H-4'); 7,37 (dd, *J* 2,4 e 1,6 Hz, 1H, H-3); 7,05 (dd, *J* 8,4 e 1,1 Hz, 1H, H-3'); 6,94 (ddd, *J* 8,0, 7,1 e 1,1 Hz, 1H, H-5'); 3,92 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C,  $\delta$ :** 193,6 (C=O); 162,5 (C-2'); 161,2 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 135,7 (C-4'); 131,7 (C-6'); 127,6 (C-5); 125,1 (C-2); 123,8 (C-4); 120,0 (C-1'); 118,8 (C-5'); 118,3 (C-3'); 116,5 (C-3); 52,0 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). **EM (EI), *m/z* (int. rel.):** 245 (M<sup>+</sup>, 71,5); 212 (7); 196 (1); 186 (14); 159 (4); 152 (7); 140 (1); 130 (3); 125 (46); 120 (100); 115 (1,5); 107 (2); 102 (5,5); 92 (26); 77 (6); 65 (27); 53 (7). **Análise elementar (%):** C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>4</sub>, esperado: C (63,67), N (5,71) e H (4,52), obtido: C (63,29), N (5,62) e H (4,76).

#### 6-(3-Cromonil)-4-(2-hidroxibenzoíl)piridina-2-carboxilato de metilo (**9**)

**RMN de <sup>1</sup>H,  $\delta$ :** 11,82 (s, 1H, 2''-OH); 9,08 (s, 1H, H-2'); 8,88 (d, *J* 1,5 Hz, 1H, H-3); 8,32 (dd, *J* 8,0 e 1,7 Hz, 1H, H-5'); 8,27 (d, *J* 1,5 Hz, 1H, H-5); 7,75 (ddd, *J* 8,6, 7,0 e 1,7 Hz, 1H, H-7'); 7,56-7,61 (m, 3H, H-4'',6'',8''); 7,49 (ddd, *J* 8,0, 7,0 e 1,1 Hz, 1H, H-6'); 7,12

(dd,  $J$  8,8 e 1,1 Hz, 1H, H-3''); 6,96 (ddd,  $J$  8,0, 7,1 e 1,1 Hz, 1H, H-5''); 4,06 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ). **RMN de  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ :** 199,0 (C=O); 175,9 (C-4'); 164,9 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ); 163,6 (C-2''); 158,4 (C-2'); 156,0 (C-9'); 152,0 (C-6); 148,1 (C-4); 146,3 (C-2); 137,6 (C-4''); 134,1 (C-7'); 133,2 (C-6''); 126,3 (C-5'); 125,9 (C-3,6'); 124,6 (C-10'); 122,6 (C-5); 121,1 (C-3'); 119,4 (C-5''); 118,8 (C-3''); 118,3 (C-8'); 118,3 (C-1''); 53,1 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ). **EM (EI),  $m/z$  (int. rel.):** 401 ( $\text{M}^{+\bullet}$ , 100); 386 (15); 372 (98,5); 358 (30); 341 (23); 331 (50); 317 (82); 312 (88); 302 (5,5); 286 (9); 258 (35); 245 (8); 238 (9); 224 (19); 211 (79); 197 (55,5); 171 (12); 165 (37); 147 (19); 138 (33); 121 (70); 111 (10); 92 (37); 83 (17,5); 65 (47); 57 (39). **análise elementar (%):**  $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{NO}_6$ , esperado: C (68,83), N (3,49) e H (3,77), obtido: C (69,27), N (3,49) e H (3,81).

#### 9-Oxo-2-(3-cromonil)-9H-3-azaxanteno-4-carboxilato de metilo (10a)

**RMN de  $^1\text{H}$  (500,13 MHz),  $\delta$ :** 9,04 (s, 1H, H-1); 8,37 (s, 1H, H-2'); 8,35 (dd,  $J$  8,0 e 1,6 Hz, 1H, H-8); 8,34 (dd,  $J$  7,7 e 1,7 Hz, 1H, H-5'); 7,78 (ddd,  $J$  8,5, 7,3 e 1,7 Hz, 1H, H-7'); 7,77 (ddd,  $J$  8,5, 7,1 e 1,6 Hz, 1H, H-6); 7,61 (dd,  $J$  8,5 e 0,9 Hz, 1H, H-8'); 7,53 (ddd,  $J$  7,7, 7,3 e 0,9 Hz, 1H, H-6'); 7,45-7,48 (m, 1H, H-7); 7,44 (d,  $J$  8,5 Hz, 1H, H-5); 4,06 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ). **RMN de  $^{13}\text{C}$  (125,77 MHz),  $\delta$ :** 175,8 (C-9); 174,6 (C-4'); 164,6 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ); 156,34 (C-9'); 156,29 (C-2'); 155,6 (C-10a); 152,1 (C-4a); 145,2 (C-4); 142,0 (C-2); 136,2 (C-6); 134,2 (C-7'); 126,9 (C-9a); 126,8 (C-8); 126,3 (C-5'); 125,8 (C-6'); 125,4 (C-7); 124,4 (C-10'); 122,5 (C-3'); 122,2 (C-1); 121,9 (C-8a); 118,8 (C-5); 118,3 (C-8'); 53,1 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ). **EM (IE),  $m/z$  (int. rel.):** 399 ( $\text{M}^{+\bullet}$ , 37); 341 (100); 322 (4,5); 312 (1,8); 293 (1,4); 220 (0,7); 164 (4,5); 149 (1,5); 120 (7); 92 (28); 76 (2,2); 63 (7); 57 (3,6). **EMAR (EI),  $m/z$ :**  $\text{C}_{23}\text{H}_{13}\text{NO}_6$ , esperado: 399,0743 ( $\text{M}^{+\bullet}$ ), obtido 399,0732.



## 4.3 Síntese de (*E*)-poli-hidroxi-2-estirilcromonas (Capítulo 2)

### 4.3.1 Protecção de grupos hidroxilo de acetofenonas

#### 4.3.1.1 Síntese da 2'-hidroxi-4',6'-dimetoxiacetofenona

A uma solução de 2',4',6'-tri-hidroxiacetofenona (**12b**) (5,0 g; 29,7 mmol) em acetona (75 mL), adicionou-se um excesso de carbonato de potássio (3 equiv.; 12,3 g; 89,1 mmol) e sulfato de dimetilo (2 equiv.; 5,6 mL; 59,4 mmol). A mistura reaccional foi mantida em refluxo durante 15 h, verificando-se o desaparecimento da acetofenona de partida. Após arrefecimento da mistura reaccional, os sais inorgânicos foram filtrados e lavados com acetona (2 x 30 mL). Após evaporação parcial do filtrado, este foi vertido sobre água (200 mL) e gelo (100 g) e acidificou-se o meio com ácido clorídrico até pH inferior a 4. Filtrou-se o precipitado, dissolveu-se em clorofórmio (100 mL) e lavou-se a solução com água (2 x 100 mL). Evaporou-se o clorofórmio até à secura e efectuou-se a purificação por coluna de sílica eluindo lentamente com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Recristalizou-se o sólido em etanol, obtendo-se a acetofenona **12d** pretendida em bom rendimento (5,2 g,  $\eta$ = 90%) com ponto de fusão 77,7-78,3 °C (Lit.<sup>124</sup> 76-78 °C).

#### 4.3.1.2 Síntese da 2'-hidroxi-3',4'-dimetoxiacetofenona

##### 4.3.1.2.1 Dimetilação da 2',3',4'-tri-hidroxiacetofenona

A uma solução de 2',3',4'-tri-hidroxiacetofenona (**12c**) (5,0 g; 29,7 mmol) em acetona (150 mL), adicionou-se um excesso de carbonato de potássio (3 equiv.; 12,3 g; 89,1 mmol) e sulfato de dimetilo (2,4 equiv.; 6,8 mL; 71,3 mmol). A mistura reaccional foi mantida em refluxo até se verificar o desaparecimento da acetofenona de partida (22 h). Após arrefecimento da mistura reaccional, os sais inorgânicos foram filtrados e lavados com acetona (2 x 30 mL). Após evaporação parcial da acetona sob pressão reduzida, o resíduo foi vertido sobre água (200 mL) e gelo (100 g) e acidificou-se o meio com ácido clorídrico até pH inferior a 4. Filtrou-se o precipitado, dissolveu-se em clorofórmio (100 mL) e lavou-se a solução com água (2 x 100 mL). Evaporou-se o clorofórmio até à secura e procedeu-se a uma purificação em cromatografia em coluna de sílica eluindo

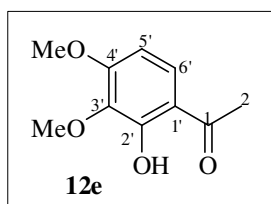
lentamente com uma mistura éter de petróleo/acetato de etilo (9:1). Recristalizou-se em etanol o resíduo da segunda fracção recolhida, obtendo-se a acetofenona **12e** pretendida com rendimento de 60% (3,5 g).

#### 4.3.1.2.2 Desmetilação selectiva da 2',3',4'-trimetoxiacetofenona

A uma solução de 2',3',4'-tri-hidroxiacetofenona (**12c**) (2,6 g; 15,0 mmol) em acetona (50 mL), adicionou-se um excesso de carbonato de potássio (9,3 g; 66,7 mmol) e sulfato de dimetilo (6,5 mL; 68,5 mmol). A mistura reaccional foi mantida em refluxo até se verificar o desaparecimento da acetofenona de partida (7:30h). Após arrefecimento da mistura reaccional, os sais inorgânicos foram filtrados e lavados com acetona (2 x 30 mL). A evaporação total da acetona sob pressão originou o resíduo que posteriormente foi purificado em cromatografia em coluna de sílica eluindo lentamente com uma mistura diclorometano/éter de petróleo (7:3). Evaporou-se à secura o solvente obtendo-se a acetofenona **12f** pretendida, sob a forma de óleo, com rendimento quantitativo (~ 3,15 g).

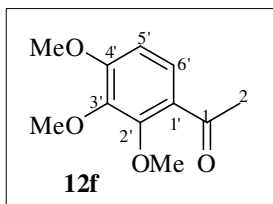
A uma solução de 2',3',4'-trimetoxiacetofenona (**12f**) (0,25 g; 1,2 mmol) em ácido clorídrico 37%/ácido acético gacial (11 mL; 10%), foi deixada em refluxo (100°C) até se verificar o desaparecimento da acetofenona de partida (7 h). Após arrefecimento da mistura reaccional, esta foi vertida sobre água (10 mL) e gelo (10 g). Filtrou-se o precipitado, dissolveu-se em clorofórmio (10 mL) e lavou-se a solução com água (3 x 10 mL). Evaporou-se o clorofórmio até à secura e procedeu-se a uma purificação em cromatografia em coluna de sílica eluindo com uma mistura éter de petróleo/acetato de etilo (6:4), obtendo-se a acetofenona **12e** com rendimento moderado de 64% (0,15 g).

**2'-Hidroxi-3',4'-dimetoxiacetofenona (12e); p.f.** 76,1-77,4 °C (Lit.<sup>125</sup> 62-64 °C).



**RMN de <sup>1</sup>H:** δ= 12,58 (s, 1H, 2'-OH); 7,51 (d, *J* 9,0 Hz, 1H, H-6'); 6,50 (d, *J* 9,0 Hz, 1H, H-5'); 3,94 (s, 3H, 4'-OCH<sub>3</sub>); 3,89 (s, 3H, 3'-OCH<sub>3</sub>); 2,58 (s, 3H, 1-CH<sub>3</sub>).

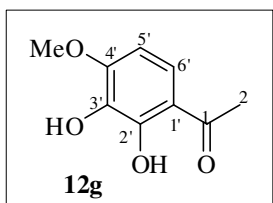
### 2',3',4'-Trimetoxiacetofenona (12f); óleo amarelo.



**RMN de  $^1\text{H}$ :**  $\delta$ = 7,55 (d,  $J$  9,0 Hz, 1H, H-6'); 6,72 (d,  $J$  9,0 Hz, 1H, H-5'); 3,98 (s, 3H, 4'-OCH<sub>3</sub>); 3,92 (s, 3H, 2'-OCH<sub>3</sub>); 3,88 (s, 3H, 3'-OCH<sub>3</sub>); 2,61 (s, 3H, 1-CH<sub>3</sub>).

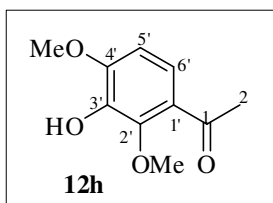
Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de compostos isolados durante o estudo da dimetilação da tri-hidroxiacetofenona **12c** e da desmetilação selectiva da trimetoxiacetofenona **12f**.

### 2',3'-Di-hidroxi-4'-metoxiacetofenona (12g)



**RMN de  $^1\text{H}$ :**  $\delta$ = 12,50 (s, 1H, 2'-OH); 7,33 (d,  $J$  9,0 Hz, 1H, H-6'); 6,51 (d,  $J$  9,0 Hz, 1H, H-5'); 5,58 (s, 1H, 3'-OH); 3,96 (s, 3H, 3'-OCH<sub>3</sub>); 2,58 (s, 3H, 1-CH<sub>3</sub>).

### 3'-Hidroxi-2',4'-dimetoxiacetofenona (12h)



**RMN de  $^1\text{H}$ :**  $\delta$ = 7,35 (d,  $J$  8,8 Hz, 1H, H-6'); 6,70 (d,  $J$  8,8 Hz, 1H, H-5'); 5,67 (s, 1H, 3'-OH); 3,96 (s, 3H, 4'-OCH<sub>3</sub>); 3,95 (s, 3H, 2'-OCH<sub>3</sub>); 2,62 (s, 3H, 1-CH<sub>3</sub>).

#### 4.3.1.3 Síntese da 3',4'-dibenziloxi-2'-hidroxiacetofenona

##### 4.3.1.3.1 Método I: Dibenzilação com brometo de benzilo em acetona<sup>84c</sup>

A uma solução de tri-hidroxiacetofenona (**12c**) (5,5 g, 33 mmol) em acetona p.a. (100 mL) adicionou-se carbonato de potássio (6,4 equiv., 29,2 g, 211 mmol), iodeto de potássio (3,2 equiv., 17,6 g, 106 mmol) e, por fim, o brometo de benzilo (2,4 equiv., 9,4 mL, 79,2 mmol). A mistura reaccional foi mantida em refluxo durante 12 h. Os sais inorgânicos foram filtrados e lavados com acetona (2 x 20 mL). Verteu-se o filtrado sobre água (100 mL) e gelo (50 g) e acidificou-se a mistura com ácido clorídrico diluído a 10%

até pH 3-4. O sólido obtido foi filtrado e dissolvido em diclorometano (10 mL), seguindo a sua purificação por cromatografia em coluna de sílica gel, usando o diclorometano como eluente. Após evaporação do solvente, o resíduo foi cristalizado em etanol, dando origem à acetofenona **12i** com baixo rendimento (1,380 g; 12%), obtendo-se acetofenona **12j** não desejada com rendimento de 52% (7,525 g).

#### 4.3.1.3.2 **Método II:** Monodesbenzilação selectiva da 2',3',4'-tribenziloxiacetofenona (**12j**)

Esta metodologia envolve dois passos, sendo que o primeiro envolve a preparação da tribenziloxiacetofenona **12j**. Para a sua síntese podem ser utilizadas as metodologias descritas anteriormente (Método I e Método II), por alteração das quantidades de brometo de benzilo (5 equiv.), de base (4 equiv.) e de KI (2,2 equiv.), no caso do Método II. O segundo passo envolve a clivagem selectiva do grupo benzilo no grupo 2'-benziloxilo da acetofenona **12j**.

Prefere-se a tribenzilação da tri-hidroxiacetofenona (**12c**) seguindo a variante ao Método II, uma vez que envolve um work-up mais simples. Seguindo-se a posterior clivagem selectiva do grupo benzilo na tribenziloxiacetofenona **12j**. Assim:

##### 4.3.1.3.2.1 *Tribenzilação da tri-hidroxiacetofenona (12c)*

#### **Variante ao Método II:**

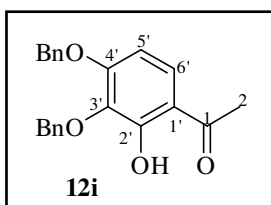
A uma solução de tri-hidroxiacetofenona (**12c**) (5,0 g; 29,7 mmol) em acetona p.a. (250 mL) adicionou-se K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4 equiv.; 16,4 g; 118,8 mmol), KI (2,2 equiv.; 10,8 g; 65,3 mmol) e por fim BnBr (5 equiv.; 17,6 mL; 148,5 mmol). A mistura reaccional foi mantida em refluxo durante 40:30 h. Deixou-se arrefecer a mistura reaccional e filtraram-se os sais inorgânicos, os quais foram lavados com acetona (2 x 20 mL). Concentrou-se o filtrado e verteu-se o mesmo sobre água (100 mL) e gelo (50 g) e acidificou-se a mistura com ácido clorídrico diluído a 10% até pH 3-4. O sólido obtido foi filtrado, dissolvido em diclorometano (10 mL), e purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, usando o

diclorometano como eluente. Após evaporação do solvente, o resíduo foi cristalizado em etanol, dando origem à acetofenona **12j** em bom rendimento (4,8 g, 77%).

#### 4.3.1.3.2.2 Clivagem selectiva do grupo 2'-benziloxilo na tribenziloxiacetofenona

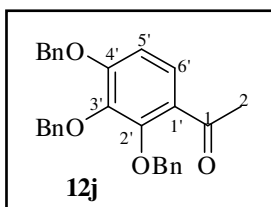
Uma mistura de 2',3',4'-tribenziloxilacetofenona (**12j**) (2,0 g; 4,56 mmol) em solução de HCl/AcOH [110 mL (1:10)], foi submetida a agitação vigorosa durante cerca de 20 min., a 40°C. A mistura reaccional foi vertida sobre uma mistura de água (50 mL) e gelo (50 g). Filtrou-se o sólido formado e lavou-se abundantemente com água (4 x 100 mL). O sólido foi dissolvido em CHCl<sub>3</sub> (20 mL) e lavado três vezes com água (3 x 20 mL). A solução foi passada por Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e o solvente foi evaporado à secura num evaporador rotativo. De seguida procedeu-se a uma cristalização em hexano/CHCl<sub>3</sub> ou em etanol quente. O composto **12i** foi obtido com um rendimento de 92% (1,46 mg).

**3',4'-Dibenziloxi-2'-hidroxiacetofenona (12i); p.f.** 101,1-103,0 °C.



**RMN de <sup>1</sup>H:** δ= 12,62 (s, 1H, 2'-OH); 7,25-7,49 (m, 11H, H-6' e 3',4'-CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 6,48 (d, *J* 8,9 Hz, 1H, H-5'); 5,15 (s, 2H, 4'-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 5,10 (s, 2H, 3'-CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 2,55 (s, 3H, 1-CH<sub>3</sub>).

**2',3',4'-Tribenziloxiacetofenona (12j); p.f.** 66-67 °C (Lit.<sup>25</sup> 70-72 °C).



**RMN de <sup>1</sup>H:** δ= 7,63 (d, *J* 8,9 Hz, 1H, H-6'); 7,35-7,53 (m, 15H, 2',3',4'-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 6,88 (d, *J* 8,9 Hz, 1H, H-5'); 5,24 (s, 2H, 4'-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 5,20 (s, 2H, 2'-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 5,15 (s, 2H, 3'-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 2,63 (s, 3H, 1-CH<sub>3</sub>).

### 4.3.2 Protecção de grupos hidroxilo do ácido 3,4-di-hidroxicinâmico

#### 4.3.2.1 Síntese do 3,4-dimetoxicinamato de metilo (**13b**)

A uma solução de ácido 3,4-di-hidroxicinâmico (**13a**) (10,8 g; 60 mmol) em acetona (200 mL), adicionou-se um excesso de carbonato de potássio (49,8 g; 360 mmol) e sulfato de dimetilo (18,8 mL; 198 mmol). A mistura reaccional foi mantida em refluxo durante uma noite, sob atmosfera de azoto. Os sais inorgânicos foram filtrados e lavados com acetona (2 x 30 mL). O filtrado foi vertido sobre água (200 mL) e gelo (100 mL) e acidificou-se o meio com ácido clorídrico diluído até pH inferior a 4. Filtrou-se o precipitado, dissolveu-se em clorofórmio (100 mL) e lavou-se a solução com água (2 x 100 mL). Evaporou-se o clorofórmio até à secura e recristalizou-se o resíduo em etanol, obtendo-se o 3,4-dimetoxicinamato de metilo (**13b**) (12 g) em bom rendimento (90%) com ponto de fusão 69,0-70,0 °C.

#### 4.3.2.2 Síntese do ácido 3,4-dimetoxicinâmico (**13c**)

A uma solução de 3,4-dimetoxicinamato de metilo (**13b**) (13,3 g; 60 mmol) em metanol (200 mL) adicionou-se uma solução aquosa de hidróxido de sódio (17 g em 40 mL de água). Deixou-se a mistura em refluxo durante cerca de 2 h sob atmosfera de azoto. De seguida verteu-se a mistura sobre água (200 mL) e gelo (100 g) e acidificou-se o meio reaccional com ácido clorídrico diluído até pH inferior a 4. O precipitado formado foi filtrado, dissolvido em clorofórmio (100 mL) e lavado com água (2 x 100 mL). A fase orgânica foi seca através de sulfato de sódio anidro e o solvente foi evaporado até à secura. O resíduo foi cristalizado em etanol, dando origem ao ácido cinâmico **13c** pretendido (10,6 g) com rendimento de 85% e ponto de fusão 181,0-183,5 °C (Lit.<sup>126</sup> 181-183 °C).

#### 4.3.2.3 Síntese do 3,4-dibenziloxicinamato de benzilo (**13d**)

A uma solução de ácido 3,4-di-hidroxicinâmico (**13a**) (10 g; 55,5 mmol) em DMF seca (80 mL), adicionou-se um excesso de brometo de benzilo (21,7 mL; 3 x 61 mmol) e

um excesso de carbonato de potássio (46 g; 3 x 111 mmol). A mistura reaccional foi mantida em refluxo durante cerca de 5 h, sob atmosfera de azoto. Os sais inorgânicos foram filtrados e lavados com DMF (2 x 15 mL). O filtrado foi vertido sobre água (45 mL) e gelo (45 g) e acidificou-se o meio com ácido clorídrico diluído até pH inferior a 4. Filtrou-se o precipitado, dissolveu-se em clorofórmio (30 mL) e lavou-se a solução com água (3 x 30 mL). Evaporou-se o clorofórmio até à secura e cristalizou-se o resíduo em etanol, obtendo-se 19 g de 3,4-dibenziloxicinamato de benzilo (**13d**) pretendido (76%) com ponto de fusão 77,9-78,8 °C (Lit.<sup>85d</sup> 75-78 °C).

#### 4.3.2.4 Síntese do ácido 3,4-dibenziloxicinâmico (**13e**)

A uma solução de 3,4-dibenziloxicinamato de benzilo (**13d**) (10 g; 22,2 mmol) em metanol (200 mL), adicionou-se uma solução aquosa de hidróxido de sódio (17 g em 40 mL de água). Deixou-se a mistura em refluxo durante cerca de 3 h sob atmosfera de azoto. De seguida verteu-se a mistura reaccional sobre água (100 mL) e gelo (100 g) e acidificou-se o meio reaccional com ácido clorídrico diluído até pH inferior a 4. O precipitado foi filtrado, dissolvido em acetato de etilo (100 mL) e lavado com água (2 x 100 mL). A fase orgânica foi seca através de sulfato de sódio anidro e o solvente foi evaporado até à secura. O resíduo foi cristalizado em etanol, dando origem ao ácido 3,4-dibenziloxicinâmico (**13e**) pretendido com o rendimento de 88% (7 g) e apresentando ponto de fusão 201,2-202,5 °C (Lit.<sup>90</sup> 202-203 °C).

### 4.3.3 Síntese de (*E*)-poli-alcoxi-2-estirilcromonas pelo método de Baker-Venkataraman

#### 4.3.3.1 Cinamoilação de 2'-hidroxiacetofenonas

##### 4.3.3.1.1 Método I: Utilizando ácidos cinâmicos em piridina

A uma solução de 2'-hidroxiacetofenona **12a**, **12e** e **12i** (8,6 mmol) em piridina seca (170 mL), adicionou-se o ácido cinâmico **13c** (1,1 equiv.; 1,97 g; 9,46 mmol) ou **13e** (1,1 equiv.; 3,41 g; 9,46 mmol). De seguida, adicionou-se cloreto de fosforílo (5 equiv.;

3,9 mL, 43 mmol) e a mistura reaccional foi deixada com agitação à temperatura ambiente (no caso da reacção entre a acetofenona **12a** e o ácido **13c**, aqueceu-se a 50 °C durante 4h). Os tempos reaccionais variam, em média, entre 1-4 h (até se verificar consumo total da acetofenona de partida). No caso particular para formação da acetofenona cinamoílada **14c** utilizaram-se outras condições: a uma solução de 2'-hidroxiacetofenona **12d** (1,14g; 5,83mmol), em piridina seca (40 mL), adicionou-se o ácido cinâmico **13e** (1,3 equiv.; 2,7 g; 7,58 mmol), adicionando-se de seguida igualmente cloreto de fosforílo (5 equiv.; 2,67 mL, 29,2 mmol). A mistura reaccional foi deixada com agitação à temperatura de 60 °C, durante 2:30h.

Após este período, verteu-se a mistura reaccional sobre água (100 mL) e gelo (100 mL) e ajustou-se o pH até este se encontrar inferior a 4, utilizando para o efeito ácido clorídrico diluído. O precipitado foi filtrado e dissolvido em clorofórmio (50 mL). A solução foi lavada duas vezes com água ligeiramente ácida (60 mL) e passado por Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Evaporou-se o solvente até à secura e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel usando como eluente uma mistura diclorometano/éter de petróleo (7:3). Após a evaporação do solvente, o resíduo foi cristalizado em etanol, fornecendo a cinamoíloxiacetofenona pretendida com rendimentos razoáveis a bons: **14a** η= 65% (2,67 g); **14b** η= 70% (1,96 g); **14c** η= 54% (1,69 g); **14d** η= 86% (3,98 g); **14e** η= 40% (1,33 g) e **14f** η= 50% (2,3 g).

#### 4.3.3.1.2 Método II: Utilizando a DCC e a 4-pirrolidinopiridina

A uma solução de 2'-hidroxiacetofenona **12a**, **12e** e **12i** (3,3 mmol) em diclorometano (20 mL) adicionou-se ácido cinâmico **13c** (3,3 mmol), 4-pirrolidinopiridina (0,33 mmol) e *N,N'*-diciclo-hexilcarbodiimida (3,3 mmol). A mistura esteve sob agitação, à temperatura ambiente, durante cerca de 2-18 h. Após este período, filtrou-se o sólido e lavou-se bem com diclorometano (20 mL). O filtrado foi evaporado e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, usando como eluente uma mistura de diclorometano/éter petróleo (7:3). Após evaporação do solvente o resíduo foi cristalizado em etanol, fornecendo as cinamoíloxiacetofenonas com bons rendimentos: **14b** η= 90% (0,97 g); **14e** η= 88% (1,12 g); **14f** η= 67% (1,19 g).

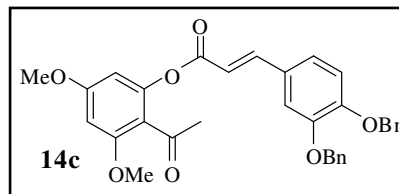


**2'-(3,4-Dibenziloxicinamoíloxi)acetofenona (14a); p.f.** 108-109 °C (Lit.<sup>82</sup> 108-109 °C).

**2'-(3,4-Dimetoxicinamoíloxi)acetofenona (14b); p.f.** 129,9-130,5 °C (Lit.<sup>90b</sup> 97-99 °C).

**2'-(3,4-Dibenziloxicinamoíloxi)-4',6'-dimetoxiacetofenona (14c); p.f.** 134,6-135,1 °C.

**RMN de <sup>1</sup>H, δ:** 7,71 (d, *J* 15,9 Hz, 1H, H-β); 7,32-7,48 (m, 10H, 4',6'-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 7,16 (d, *J* 1,9 Hz, 1H, H-2''); 7,11 (dd, *J* 8,4 e 1,9 Hz, 1H, H-6''); 6,93 (d, *J* 8,4 Hz, 1H, H-5''); 6,379 (d, *J* 2,2 Hz, 1H, H-5'); 6,376

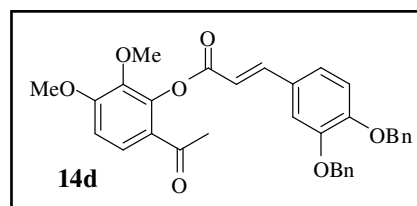


(d, *J* 15,9 Hz, 1H, H-α); 6,30 (d, *J* 2,2 Hz, 1H, H-3'); 5,22 (s, 2H, 4''-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 5,19 (s, 2H, 3''-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 3,85 (s, 3H, 6'-OCH<sub>3</sub>); 3,81 (s, 3H, 4'-OCH<sub>3</sub>); 2,48 (s, 3H, 3 x H-2).

**RMN de <sup>13</sup>C:** δ= 199,7 (C-1); 165,3 (C=O éster); 162,1 (C-4'); 160,0 (C-6'); 151,4 (C-4''); 149,6 (C-2'); 148,9 (C-3''); 146,9 (C-β); 136,8 (C-1 em 3''-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 136,6 (C-1 em 4''-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 128,6 (C-3,5 em 3'',4''-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 128,0 (C-4 em 3'',4''-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 127,5 (C-1''); 127,3 (C-2,6 em 3''-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 127,1 (C-2,6 em 4''-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 123,4 (C-6''); 117,4 (C-1'); 114,5 (C-α); 114,0 (C-5''); 113,7 (C-2''); 99,9 (C-3'); 96,5 (C-5'); 71,2 (3''-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 70,9 (4''-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 55,9 (6'-OCH<sub>3</sub>); 55,6 (4'-OCH<sub>3</sub>); 31,9 (C-2). **EM (EI) *m/z* (int. rel.):** 538 (M<sup>+</sup>, 7); 343 (21); 196 (6); 181 (28); 91 (100); 65 (5). **análise elementar (%):** C<sub>33</sub>H<sub>30</sub>O<sub>7</sub>, esperado: C (73,59) e H (5,61), obtido: C (73,95) e H (5,74).

**2'-(3,4-Dibenziloxicinamoíloxi)-3',4'-dimetoxiacetofenona (14d); p.f.** 111,3-111,9 °C.

**RMN de <sup>1</sup>H:** δ= 7,81 (d, *J* 15,9 Hz, 1H, H-β); 7,66 (d, *J* 8,9 Hz, 1H, H-6'); 7,31-7,48 (m, 10H, 3'',4''-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 7,21 (d, *J* 2,0 Hz, 1H, H-2''); 7,15 (dd, *J* 8,4 e 2,0 Hz, 1H, H-6''); 6,95 (d, *J* 8,4 Hz, 1H, H-5''); 6,87 (d, *J* 8,9 Hz, 1H, H-5'); 6,53 (d, *J* 15,9 Hz, 1H, H-α); 5,23 (s, 2H, 4''-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 5,21 (s, 2H, 3''-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 3,94 (s, 3H, 4'-OCH<sub>3</sub>); 3,83 (s, 3H, 3'-OCH<sub>3</sub>); 2,51 (s, 3H, 3 x H-2).



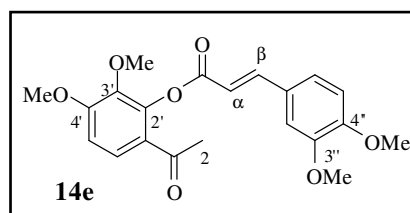
**RMN de <sup>13</sup>C:** δ= 196,0 (C-1); 165,0 (C=O éster); 157,1 (C-4'); 151,4 (C-4''); 148,9 (C-3''); 147,1 (C-β); 144,2 (C-2'); 141,4 (C-3'); 136,7 e 136,5 (C-1 em 3'',4''-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 128,5 (C-3,5 em 3'',4''-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 127,9 (C-4 em 3'',4''-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 127,5 (C-1''); 127,3 (C-2,6 em 3''-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 127,1 (C-2,6 em 4''-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 123,4 (C-6''); 117,4 (C-1'); 114,5 (C-α); 114,0 (C-5''); 113,7 (C-2''); 99,9 (C-3'); 96,5 (C-5'); 71,2 (3''-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 70,9 (4''-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 55,9 (6'-OCH<sub>3</sub>); 55,6 (4'-OCH<sub>3</sub>); 31,9 (C-2).

OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 127,4 (C-1''); 127,2 e 127,1 (C-2,6 em 3'',4''-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 125,8 (C-6'); 124,7 (C-1'); 123,5 (C-6''); 114,3 (C-α); 114,0 (C-5''); 113,7 (C-2'); 109,0 (C-5'); 71,2 (C-3''); 70,8 (C-4''); 60,8 (C-3'); 56,0 (C-4'); 29,8 (C-2). **EM (EI) *m/z* (int. rel.):** 538 (M<sup>+</sup>, 4); 360 (3); 343 (25); 253 (3); 196 (4); 181 (10); 91 (100); 65 (7). **análise elementar (%)**: C<sub>33</sub>H<sub>30</sub>O<sub>7</sub>, esperado: C (73,59) e H (5,61), obtido C, (73,76) e H (5,53).

### 3',4'-Dimetoxi-2'-(3,4-

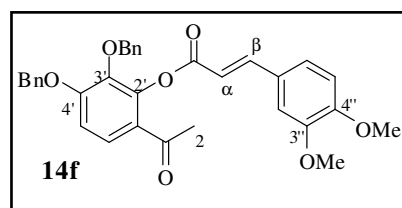
dimetoxicinamofloxi)acetofenona (**14e**); p.f.= 124,0-124,3 °C.

**RMN de <sup>1</sup>H:** δ= 7,88 (d, *J* 15,9 Hz, 1H, H-β); 7,67 (d, *J* 8,9 Hz, 1H, H-6'); 7,20 (dd, *J* 8,2 e 2,0 Hz, 1H, H-6''); 7,15 (d, *J* 2,0 Hz, 1H, H-2''); 6,91 (d, *J* 8,2 Hz, 1H, H-5''); 6,89 (d, *J* 8,9 Hz, 1H, H-5'); 6,62 (d, *J* 15,9 Hz, 1H, H-α); 3,96 e 3,95 (2 x s, 3H + 6H, 4',3'',4''-OCH<sub>3</sub>); 3,86 (s, 3H, 3'-OCH<sub>3</sub>); 2,54 (s, 3H, 3 x H-2). **RMN de <sup>13</sup>C:** δ= 196,0 (C-1); 165,1 (2'-C=O<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>Ar); 157,1 (C-4'); 151,5 (C-4''); 149,2 (C-3''); 147,3 (C-β); 144,3 (C-2'); 141,5 (C-3'); 127,0 (C-1''); 125,9 (C-6'); 124,8 (C-1'); 123,3 (C-6''); 114,2 (C-α); 110,9 (C-5''); 109,7 (C-2''); 109,0 (C-5'); 60,9 (3'-OCH<sub>3</sub>); 56,1, 56,0 e 55,9 (3'',4',4''-OCH<sub>3</sub>); 29,8 (C-2). **EM (ESI) *m/z* (int. rel.):** 409 ([M+Na]<sup>+</sup>, 100); 425 ([M+K]<sup>+</sup>, 20); 795 ([2M+Na]<sup>+</sup>, 72). **análise elementar (%)**: C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>O<sub>7</sub>, esperado: C (65,28) e H (5,74), obtido: C (65,10) e H (5,68).



### 3',4'-Dibenziloxi-2'-(3,4-dimetoxicinamofloxi)acetofenona (**14f**); p.f. 92,3-93,4 °C.

**RMN de <sup>1</sup>H:** δ= 7,77 (d, *J* 15,9 Hz, 1H, H-β); 7,65 (d, *J* 8,9 Hz, 1H, H-6'); 7,31-7,46 (m, 7H, 3'',4''-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 7,20-7,23 (m, 3H, 3'',4''-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 7,15 (dd, *J* 8,3 e 1,9 Hz, 1H, H-6''); 7,09 (d, *J* 1,9 Hz, 1H, H-2''); 6,96 (d, *J* 8,9 Hz, 1H, H-5''); 6,90 (d, *J* 8,3 Hz, 1H, H-5''); 6,50 (d, *J* 15,9 Hz, 1H, H-α); 5,21 (s, 2H, 4'-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 5,06 (s, 2H, 3'-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 3,945 (s, 3H, 4''-OCH<sub>3</sub>); 3,943 (s, 3H, 3''-OCH<sub>3</sub>); 2,51 (s, 3H, 3 x H-2). **RMN de <sup>13</sup>C:** δ= 196,0 (C-1); 165,0 (C=O éster); 156,3 (C-4'); 151,5 (C-4''); 149,2 (C-3''); 147,2 (C-β); 144,7 (C-2'); 140,8 (C-3'); 137,0 (C-1 em 3'-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 135,9 (C-1 em 4'-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 128,7 (C-3,5 em 3'-



OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 128,4 (C-3,5 em 4'-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 128,3 (C-4 em 3'-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 128,2 (C-2,6 em 3'-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 127,9 (C-4 em 4'-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 127,4 (C-2,6 em 4'-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 127,1 (C-1''); 125,9 (C-6'); 125,1 (C-1'); 123,2 (C-6''); 114,2 (C- α); 110,9 (C-5''); 110,5 (C-5'); 109,7 (C-2''); 75,1 (3'-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 71,0 (4'-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 56,0 (4''-OCH<sub>3</sub>); 55,9 (3''-OCH<sub>3</sub>); 29,9 (C-2). **EM (ESI) *m/z* (int. rel.):** 539 ([M+H]<sup>+</sup>, 5); 561 ([M+Na]<sup>+</sup>, 100); 577 ([M+K]<sup>+</sup>, 20). **análise elementar (%)**: C<sub>33</sub>H<sub>30</sub>O<sub>7</sub>, esperado: C (73,59) e H (5,61), obtido: C (73,35) e H (5,61).

#### 4.3.3.2 Síntese de 1,5-diaril-3-hidroxi-penta-2,4-dien-1-onas

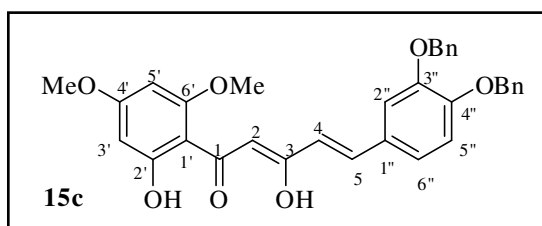
A uma solução de 2'-cinamoiloxiacetofenona **15a-f** (5 mmoles) em DMSO (30 mL) adicionou-se hidróxido de potássio moído (1,4 g; 25 mmol). A reacção foi mantida em agitação, à temperatura ambiente, protegida da humidade com sílica gel durante cerca de 2 h. Após este período, verteu-se a mistura reaccional sobre água (80 mL) e gelo (50 g) e acidificou-se o meio com ácido clorídrico diluído até pH inferior a 4. O sólido obtido foi filtrado, dissolvido em clorofórmio (80 mL) e lavado com água (2 x 80 mL). Passou-se a fase orgânica por sulfato de sódio anidro e evaporou-se o solvente até à secura. O resíduo foi recristalizado em etanol, dando origem às 1,5-diaril-3-hidroxi-penta-2,4-dien-1-onas **15a-f**: **15a** η= 96% (2,3 g); **15b** η= 95% (1,5 g); **15c** η= 90% (2,4 g); **15d** η= 94% (2,5 g); **15e** η= 60% (1,2 g) e **15f** η= 95% (2,6 g).

**5-(3,4-Dibenziloxifenil)-3-hidroxi-1-(2-hidroxiifenil)penta-2,4-dien-1-ona (15a); p.f.** 132-133 °C (Lit.<sup>82</sup> 133-136 °C);

**3-Hidroxi-1-(2-hidroxiifenil)-5-(3,4-dimetoxifenil)penta-2,4-dien-1-ona (15b); p.f.** 131-133 °C (Lit.<sup>90c</sup> 136-138 °C);

**5-(3,4-Dibenziloxifenil)-3-hidroxi-1-(2-hidroxi-4,6-dimetoxifenil)penta-2,4-dien-1-ona (15c); p.f.** °139-140 °C.

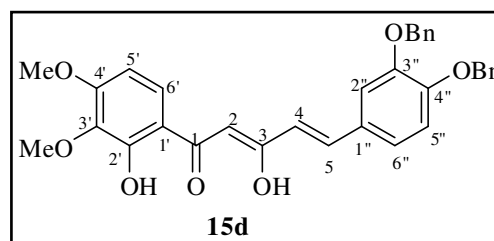
**RMN de  $^1\text{H}$ :**  $\delta$ = 14,80 (d,  $J$  1,0 Hz, 1H, 3-OH); 13,63 (s, 1H, 2'-OH); 7,46 (d,  $J$  15,8 Hz, 1H, H-5); 7,32-7,49 (m, 11H, H-5 e 3'',4''-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 7,14 (d,  $J$  1,9 Hz, 1H, H-2''); 7,09 (dd,  $J$  8,3 e 1,9 Hz, 1H, H-6'');



6,91 (d,  $J$  8,3 Hz, 1H, H-5''); 6,70 (s, 1H, H-2); 6,36 (dd,  $J$  15,8 e 1,0 Hz, 1H, H-4); 6,08 (d,  $J$  2,4 Hz, 1H, H-3'); 5,95 (d,  $J$  2,4 Hz, 1H, H-5'); 5,19 (s, 4H, 3'',4''-CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 3,88 (s, 3H, 6'-OCH<sub>3</sub>); 3,81 (s, 3H, 4'-OCH<sub>3</sub>). **RMN de  $^{13}\text{C}$ :**  $\delta$ = 193,6 (C-1); 173,6 (C-3); 167,1 (C-2'); 165,4 (C-4'); 161,8 (C-6'); 150,6 (C-4''); 148,9 (C-3''); 138,2 (C-5); 137,0 e 136,8 (2 x C-1 em 3'',4''-CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 128,9 (C-1''); 128,5 (2 x C-3,5 em 3'',4''-CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 127,9 (2 x C-4 em 3'',4''-CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 127,3 e 127,2 (C-2,6 em 3'',4''-CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 122,5 (C-6''); 121,2 (C-4); 114,3 (C-5''); 113,9 (C-2''); 104,6 (C-1'); 102,6 (C-2); 94,0 (C-3'); 91,3 (C-5'); 71,4 e 70,9 (3'' e 4''-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 55,7 (6'-OCH<sub>3</sub>); 55,5 (4'-OCH<sub>3</sub>). **EM (FAB<sup>+</sup>),  $m/z$  (int. rel.):** 539 [M+H]<sup>+</sup>. **análise elementar (%):** C<sub>33</sub>H<sub>30</sub>O<sub>7</sub>, esperado: C (73,59) e H (5,61), obtido: C (73,33) e H (5,51).

**5-(3,4-Dibenziloxifenil)-3-hidroxi-1-(2-hidroxi-3,4-dimetoxifenil)penta-2,4-dien-1-ona (15d); p.f.** 179-180 °C;

**RMN de  $^1\text{H}$ :**  $\delta$ = 14,56 (s, 1H, 3-OH); 12,55 (s, 1H, 2'-OH); 7,52 (d,  $J$  15,9 Hz, 1H, H-5); 7,46 (d,  $J$  9,2 Hz, 1H, H-6'); 7,32-7,49 (m, 10H, 3'',4''-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 7,15 (d,  $J$  1,9 Hz, 1H, H-2''); 7,11 (dd,  $J$  8,3 e 1,9 Hz, 1H, H-6'');



6,94 (d,  $J$  8,3 Hz, 1H, H-5''); 6,50 (d,  $J$  9,2 Hz, 1H, H-5'); 6,38 (d,  $J$  15,9 Hz, 1H, H-4); 6,18 (s, 1H, H-2); 5,21 (s, 2H, 4''-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 5,20 (s, 2H, 3''-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 3,94 (s, 3H, 4'-OCH<sub>3</sub>); 3,91 (s, 3H, 3'-OCH<sub>3</sub>). **RMN de  $^{13}\text{C}$ :**  $\delta$ = 194,7 (C-1); 173,8 (C-3); 158,1 (C-4'); 157,2 (C-2'); 150,9 (C-4''); 149,0 (C-3''); 139,2 (C-5); 136,9 (C-3'); 136,8 e 136,7 (C-1 em 3'',4''-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 128,6 (C-3,5 em 3'',4''-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 128,0 (C-4 em 3'',4''-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 127,3 e 127,1 (C-2,6 em 3'',4''-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 127,3 (C-1''); 124,6 (C-6'); 122,7 (C-6''); 120,2 (C-4); 114,4 (C-5''); 114,3 (C-1'); 113,7 (C-2''); 103,0 (C-5'); 96,4 (C-2); 71,4 (3''-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 70,9 (4''-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 60,7 (3'-OCH<sub>3</sub>); 56,1 (4'-OCH<sub>3</sub>). **EM (FAB<sup>+</sup>),  $m/z$**

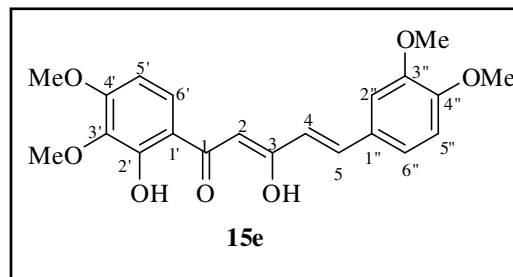
(int. rel.): 539  $[M+H]^+$ . análise elementar (%):  $C_{33}H_{30}O_7$ , esperado: C (73,59) e H (5,61), obtido: C (73,35) e H (5,63).

**3-Hidroxi-1-(2-hidroxi-3,4-dimetoxifenil)-5-**

**(3,4-dimetoxifenil)penta-2,4-dien-1-ona**

(15e); p.f. 159-160 °C;

**RMN de  $^1H$ :**  $\delta$ = 14,58 (d,  $J$  0,7 Hz, 1H, 3-OH); 12,58 (s, 1H, 2'-OH); 7,59 (d,  $J$  15,9 Hz, 1H, H-5); 7,48 (d,  $J$  9,2 Hz, 1H, H-6'); 7,15 (d,

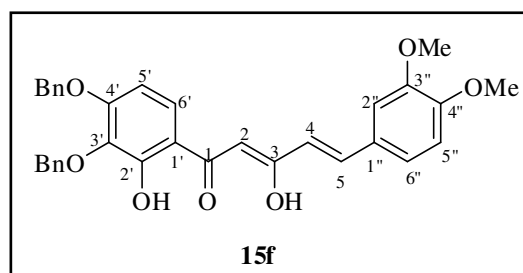


$J$  8,3 e 1,9 Hz, 1H, H-6''); 7,08 (d,  $J$  1,9 Hz, 1H, H-2''); 6,90 (d,  $J$  8,3 Hz, 1H, H-5''); 6,51 (d,  $J$  9,2 Hz, 1H, H-5'); 6,46 (d,  $J$  15,9 Hz, 1H, H-4); 6,21 (s, 1H, H-2); 3,954 (s, 3H, 3''-OCH<sub>3</sub>); 3,946 (s, 3H, 4''-OCH<sub>3</sub>); 3,94 (s, 3H, 4'-OCH<sub>3</sub>); 3,92 (s, 3H, 3'-OCH<sub>3</sub>). **RMN de  $^{13}C$ :**  $\delta$ = 194,7 (C-1); 173,9 (C-3); 158,0 (C-4'); 157,2 (C-2'); 150,9 (C-4''); 149,2 (C-3''); 139,4 (C-5); 136,8 (C-3'); 128,1 (C-1''); 124,6 (C-6'); 122,4 (C-6''); 120,0 (C-4); 114,4 (C-1'); 111,1 (C-5); 109,5 (C-2''); 103,0 (C-5'); 96,4 (C-2); 60,7 (3'-OCH<sub>3</sub>); 56,1 e 56,0 e 55,9 (4', 3'', 4''-OCH<sub>3</sub>). **EM (ESI)  $m/z$  (int. rel.):** 387  $[M+H]^+$ , 100); 409  $[M+Na]^+$ , 35); 425  $[M+K]^+$ , 5); 795  $[2M+Na]^+$ , 40). análise elementar (%):  $C_{21}H_{22}O_7$ , esperado: C (65,28) e H (5,74), obtido: C (65,45) e H (5,71).

**1-(3,4-Dibenziloxi-2-hidroxifenil)-3-hidroxi-5-(3,4-dimetoxifenil)penta-2,4-dien-1-ona**

(15f); p.f. 147-148 °C;

**RMN de  $^1H$ :**  $\delta$ = 14,60 (s, 1H, 3-OH); 12,59 (s, 1H, 2'-OH); 7,57 (d,  $J$  15,7 Hz, 1H, H-5); 7,25-7,51 (m, 11H; H-6' e 2 x 3', 4'-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 7,13 (d,  $J$  8,3 Hz, 1H, H-6''); 7,06 (s, 1H, H-2''); 6,88 (d,  $J$  8,3 Hz, 1H, H-5''); 6,49 (d,  $J$  9,1 Hz,



1H, H-5'); 6,43 (d,  $J$  15,7 Hz, 1H, H-4); 6,17 (s, 1H, H-2); 5,15 (s, 2H, 4'-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 5,11 (s, 2H, 3'-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 3,94 e 3,92 (s, 3H, 3'', 4''-OCH<sub>3</sub>). **RMN de  $^{13}C$ :**  $\delta$ = 194,6 (C-1); 173,9 (C-3); 157,6 e 157,4 (C-2', 4'); 150,9 (C-4''); 149,2 (C-3''); 139,3 (C-5); 137,6 (C-1 em 3'-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 136,3 (C-1 em 4'-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 136,1 (C-3'); 128,6 (C-3,5 em 3', 4'-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 128,2 (C-2,6 em 3'-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 128,0 (C-4 em 3', 4'-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>);

127,8 (C-1''); 127,2 (C-2,6 em 4'-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 124,5 (C-6'); 122,4 (C-6''); 120,0 (C-4); 114,4 (C-1'); 111,1 (C-5''); 109,5 (C-2''); 104,6 (C-5'); 96,4 (C-2); 74,7 (3'-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 70,7 (4'-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 55,95 e 55,86 (3'',4''-OCH<sub>3</sub>). **EM (ESI) *m/z* (int. rel.):** 539 ([M+H]<sup>+</sup>, 100); 561 ([M+Na]<sup>+</sup>, 35); 577 ([M+K]<sup>+</sup>, 10). **EMAR (ESI), *m/z*:** C<sub>33</sub>H<sub>31</sub>O<sub>7</sub>, esperado: 539,2070 [M+H]<sup>+</sup>, obtido 539,2076.

### 4.3.3.3 Síntese de (*E*)-polialcoxi-2-estirilcromonas

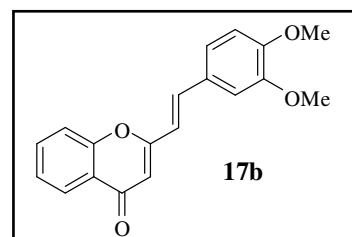
#### 4.3.3.3.1 Síntese de (*E*)-3',4'-dibenziloxi-2-estirilcromonas **17a,c,d** e de (*E*)-3',4'-dimetoxi-2-estirilcromonas **17b,f,e**

A uma solução de 1,5-diaril-3-hidroxipenta-2,4-dien-1-ona (**15a-f**) devidamente substituída (5,0 mmoles) em DMSO (30 mL), adicionou-se ácido *p*-toluenossulfônico (0,5 equiv.; 0,48 g; 2,5 mmol). A reacção foi mantida em agitação vigorosa, a 90 °C, sob atmosfera de azoto por um período de 2-8 h e o desaparecimento do reagente de partida foi controlado por tlc. Após este período, verteu-se a mistura reaccional sobre água (100 mL) e gelo (80 g). O sólido então formado foi removido por filtração, dissolvido em clorofórmio (100 mL) e lavado com água (2 x 100 mL). O resíduo obtido após evaporação do solvente foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel usando como eluente o diclorometano. Evaporou-se o solvente e o resíduo foi recristalizado em etanol, obtendo-se as (*E*)-2-estirilcromonas **17a-17f** em bons rendimentos:<sup>85e,90d,82,127</sup> **17a** η= 90% (2,1 g); **17b** η= 80% (1,2 g); **17c** η= 90% (2,3 g); **17d** η= 84% (2,2 g); **17e** η= 62% (1,1 g); **17f** η= 77% (2,0 g).

**(*E*)-3',4'-Dibenziloxi-2-estirilcromona (17a); p.f.** 143,2-144,3 °C (Lit.<sup>82</sup> 161-163 °C);

**(*E*)-3',4'-Dimetoxi-2-estirilcromona (17b); p.f.** 157-158 °C.

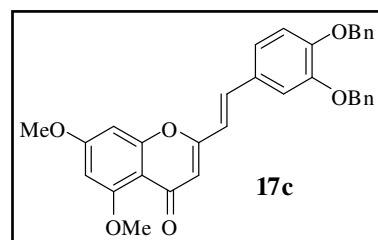
**RMN de <sup>1</sup>H:** δ= 8,20 (dd, *J* 7,7 e 1,7 Hz, 1H, H-5); 7,80 (ddd, *J* 8,5, 7,2 e 1,7 Hz, 1H, H-7); 7,56 (d, *J* 16,0 Hz, 1H, H-β); 7,52 (d, *J* 8,5 Hz, 1H, H-8); 7,39 (dd, *J* 7,7 e 7,2 Hz, 1H, H-6); 7,17 (dd, *J* 8,3 e 1,9 Hz, 1H, H-6'); 7,11 (d, *J* 1,9 Hz,



1H, H-2'); 6,91 (d,  $J$  8,3 Hz, 1H, H-5'); 6,66 (d,  $J$  16,0 Hz, 1H, H- $\alpha$ ); 6,31 (s, 1H, H-3); 3,98 (s, 3H, 3'-OCH<sub>3</sub>); 3,94 (s, 3H, 4'-OCH<sub>3</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C**:  $\delta$ = 178,4 (C-4); 162,0 (C-2); 156,0 (C-9); 150,8 (C-4'); 149,3 (C-3'); 136,8 (C- $\beta$ ); 133,6 (C-7); 128,0 (C-1'); 125,6 (C-5); 124,9 (C-6); 124,1 (C-10); 122,1 (C-6'); 118,0 (C- $\alpha$ ); 117,7 (C-8); 111,1 (C-5'); 110,0 (C-3); 109,2 (C-2'); 56,0 e 55,9 (3',4'-OCH<sub>3</sub>). **EM (ESI)  $m/z$  (int. rel.)**: 309 ([M+H]<sup>+</sup>, 100); 331 ([M+Na]<sup>+</sup>, 12); 639 ([2M+Na]<sup>+</sup>, 20). **análise elementar (%)**: C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>, esperado: C (74,01) e H (5,23), obtido: C (73,68) e H (5,16).

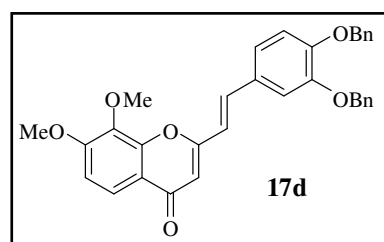
**(E)-3',4'-Dibenziloxi-5,7-dimetoxi-2-estirilcromona (17c)**; p.f. 159-160 °C;

**RMN de <sup>1</sup>H (500,13 MHz)**:  $\delta$  = 7,31-7,49 (m, 11H, H- $\beta$  e 3',4'-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 7,14 (d,  $J$  2,0 Hz, 1H, H-2'); 7,09 (d largo,  $J$  8,3 Hz, 1H, H-6'); 6,94 (d,  $J$  8,3 Hz, 1H, H-5'); 6,53 (d,  $J$  1,8 Hz, 1H, H-8); 6,48 (d,  $J$  16,0 Hz, 1H, H- $\alpha$ ); 6,35 (d,  $J$  1,8 Hz, 1H, H-6); 6,14 (s, 1H, H-3); 5,22 (s, 2H, 3'-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 5,21 (s, 2H, 4'-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 3,94 (s, 3H, 5-OCH<sub>3</sub>); 3,91 (s, 3H, 7-OCH<sub>3</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C (125,77 MHz)**:  $\delta$ = 177,7 (C-4); 164,0 (C-7); 160,9 (C-5); 159,6 (C-9); 159,4 (C-2); 150,5 (C-4'); 149,1 (C-3'); 137,0 e 136,8 (2 x C-1' em 3',4'-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 135,4 (C- $\beta$ ); 128,8 (C-1'); 128,6 (2 x C-3',5' em 3',4'-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 127,99 e 127,97 (2 x C-4' em 3',4'-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 127,3 e 127,2 (2 x C-2',6' em 3',4'-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 122,1 (C-6'); 118,1 (C- $\alpha$ ); 114,4 (C-5'); 113,3 (C-2'); 111,7 (C-3); 109,4 (C-10); 95,9 (C-6); 92,7 (C-8); 71,4 e 71,0 (3',4'-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 56,4 (5-OCH<sub>3</sub>); 55,7 (7-OCH<sub>3</sub>). **EM (FAB<sup>+</sup>),  $m/z$  (int. rel.)**: 521 [M+H]<sup>+</sup>. **análise elementar (%)**: C<sub>33</sub>H<sub>28</sub>O<sub>6</sub>, esperado: C (76,14) e H (5,42), obtido: C (76,39) e H (5,71).



**(E)-3',4'-Dibenziloxi-7,8-dimetoxi-2-estirilcromona (17d)**; p.f. 164,8-167,8 °C;

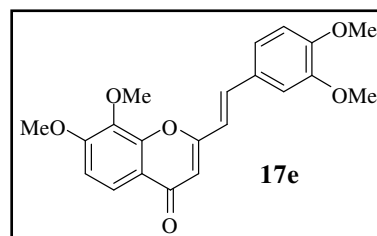
**RMN de <sup>1</sup>H**:  $\delta$ = 7,92 (d,  $J$  9,0 Hz, 1H, H-5); 7,50-7,32 (m, 10H, 3',4'-CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 7,52 (d,  $J$  16,0 Hz, 1H, H- $\beta$ ); 7,19 (d,  $J$  1,9 Hz, 1H, H-2'); 7,13 (dd,  $J$  8,3 e 1,9 Hz, H-6'); 7,02 (d,  $J$  9,0 Hz, 1H, H-6); 6,95 (d,  $J$  8,4 Hz, 1H, H-5'); 6,58 (d,  $J$  16,0 Hz, 1H, H- $\alpha$ ); 6,23 (s, 1H, H-3); 5,23 (s, 2H, 3'-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 5,22 (s, 2H, 4'-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 4,04 (s, 3H, 8-OCH<sub>3</sub>); 4,00 (s, 3H, 7-



OCH<sub>3</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C**: δ= 178,0 (C-4); 161,8 (C-2); 156,6 (C-7); 150,7 (C-4'); 150,3 (C-9); 149,1 (C-3'); 136,9 e 136,6 (2 x C-1' em 3',4'-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 136,7 (C-8); 136,59 (C-β); 128,6 (2 x C-3',5' em 3',4'-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 128,4 (C-1'); 127,99 e 127,96 (2 x C-4' em 3',4'-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 127,4 e 127,2 (2 x C-2',6' em 3',4'-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 122,5 (C-6'); 121,0 (C-5); 118,8 (C-10); 118,4 (C-α); 114,4 (C-5'); 113,4 (C-2'); 109,49 e 109,44 (C-3 e C-6); 71,5 (3'-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 71,0 (4'-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 61,6 (8-OCH<sub>3</sub>); 56,4 (7-OCH<sub>3</sub>). **EM (ESI) m/z (int. rel.)**: 521 ([M+H]<sup>+</sup>, 100); 543 ([M+Na]<sup>+</sup>, 15); 559 ([M+K]<sup>+</sup>, 5). **análise elementar (%)**: C<sub>33</sub>H<sub>28</sub>O<sub>6</sub>, esperado: C (76,14) e H (5,42), obtido: C (75,83) e H (5,13).

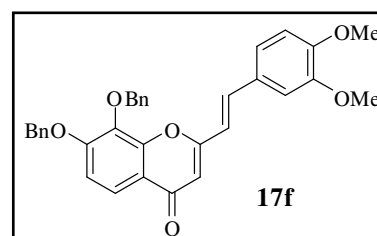
**(*E*)-3',4',7,8-Tetrametoxi-2-estirilcromona (17e); p.f.** 171-172 °C.

**RMN de <sup>1</sup>H**: δ= 7,93 (d, *J* 9,0 Hz, 1H, H-5); 7,59 (d, *J* 15,9 Hz, 1H, H-β); 7,18 (dd, *J* 8,3 e 2,0 Hz, 1H, H-6'); 7,12 (d, *J* 2,0 Hz, 1H, H-2'); 7,03 (d, *J* 9,0 Hz, 1H, H-6); 6,91 (d, *J* 8,3 Hz, 1H, H-5'); 6,68 (d, *J* 15,9 Hz, 1H, H-α); 6,26 (s, 1H, H-3); 4,06 (s, 3H, 8-OCH<sub>3</sub>); 4,01 (s, 3H, 7-OCH<sub>3</sub>); 3,98 (s, 3H, 3'-OCH<sub>3</sub>); 3,94 (s, 3H, 4'-OCH<sub>3</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C**: δ= 178,0 (C-4); 161,8 (C-2); 156,6 (C-7); 150,7 (C-4'); 150,3 (C-9); 149,3 (C-3'); 136,7 (C-β); 136,6 (C-8); 128,1 (C-1'); 122,2 (C-6'); 121,0 (C-5); 118,8 (C-10); 118,2 (C-α); 111,1 (C-5'); 109,5 (C-6); 109,4 (C-3); 109,2 (C-2'); 61,6 (8-OCH<sub>3</sub>); 56,4 (7-OCH<sub>3</sub>); 56,0 (3',4'-OCH<sub>3</sub>). **EM (ESI) m/z (int. rel.)**: 396 ([M+H]<sup>+</sup>, 100); 391 ([M+Na]<sup>+</sup>, 10); 759 ([2M+Na]<sup>+</sup>, 8). **análise elementar (%)**: C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub>, esperado: C (68,47) e H (5,47), obtido: C (68,74) e H (5,52).



**(*E*)-7,8-Dibenziloxi-3',4'-dimetoxi-2-estirilcromona (17f); p.f.** 176,6-177,1 °C.

**RMN de <sup>1</sup>H**: δ= 7,90 (d, *J* 9,0 Hz, 1H, H-5); 7,32-7,54 (m, 10H, 7,8-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 7,44 (d, *J* 15,9 Hz, 1H, H-β); 7,07 (d, *J* 9,0 Hz, 1H, H-6); 7,03 (dd, *J* 8,3 e 1,9 Hz, 1H, H-6'); 6,98 (d, *J* 1,9 Hz, 1H, H-2'); 6,88 (d, *J* 8,3 Hz, 1H, H-5'); 6,60 (d, *J* 15,9 Hz, 1H, H-α); 6,20 (s, 1H, H-3); 5,28 (s, 2H, 7-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 5,22 (s, 2H, 8-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 3,94 (s, 3H, 3'-OCH<sub>3</sub>); 3,93 (s, 3H, 4'-OCH<sub>3</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C**: δ= 178,0 (C-4); 161,7 (C-2); 155,9 (C-7); 150,7 (C-4'); 150,5 (C-9); 149,2 (C-3'); 137,3 (C-8); 136,9 (C-β); 136,12 e 136,06 (2 x C-1' em 7,8-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>);





128,7 e 128,4 (C-3',5' em 7,8-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 128,4 (C-2',6' em 8-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 128,3 e 128,2 (2 x C-4' em 7,8-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 128,0 (C-1'); 127,4 (C-2',6' em 7-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 122,0 (C-6'); 121,0 (C-5); 119,1 (C-10); 117,9 (C-α); 111,2 (C-6); 111,1 (C-5'); 109,5 (C-3); 109,3 (C-2'); 75,8 (8-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 71,2 (7-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 56,0 e 55,9 (3',4'-OCH<sub>3</sub>). **EM (ESI) *m/z* (int. rel.):** 521 ([M+H]<sup>+</sup>, 100); 543 ([M+Na]<sup>+</sup>, 10). **análise elementar (%):** C<sub>33</sub>H<sub>28</sub>O<sub>6</sub>, esperado: C (76,14) e H (5,42), obtido: C (76,08) e H (5,40).

### 4.3.4 Síntese de (*E*)-poli-hidroxi-2-estirilcromonas

#### 4.3.4.1 Clivagem de grupos benzilo

##### 4.3.4.1.1 Método 1: com HBr/AcOH<sup>82</sup>

A (*E*)-3',4'-dibenziloxi-2-estirilcromona (**17a**) (1,15 g; 2,5 mmol), foi dissolvida numa solução (20 mL) de ácido bromídrico a 33% em ácido acético e foi mantida em refluxo (110°C) com agitação vigorosa durante 1-2 h. Após este período, verteu-se cuidadosamente a mistura sobre água (15 mL) e gelo (15 g) e o sólido amarelo formado foi removido por filtração. Este resíduo foi abundante lavado com água (4 x 50 mL) e depois dissolvido em etanol e precipitado com água. A (*E*)-di-hidroxi-2-estirilcromona **18a** foi obtida em rendimento moderado ( $\eta$ = 67%; 0,47 g).

##### 4.3.4.1.2 Método 2: com HCl/AcOH<sup>128</sup>

A (*E*)-benziloxi-2-estirilcromona **17a**, **17c-d** ou **17f** (0,54 mmol) foi dissolvida numa mistura de HCl concentrado (20 mL) e AcOH glacial (2 mL) e foi mantida em refluxo (110°C) com agitação vigorosa durante um período de tempo variável, dependente da cromona de partida, em norma 2-5 h, com exceção de 12 h para o derivado **17f**. Após este período, verteu-se cuidadosamente a mistura sobre água (15 mL) e gelo (15 g) e o sólido amarelo formado foi removido por filtração. Este resíduo foi lavado abundantemente com água (4 x 50 mL) e depois seco, tendo-se obtido as (*E*)-*o*-di-hidroxi-2-estirilcromonas em bons rendimentos: **18a**  $\eta$ = 95% (0,14 g); **18b**  $\eta$ = 93% (0,17 g); **18c**  $\eta$ = 80% (0,15 g) e **18e**  $\eta$ = 80% (0,15 g).

### 4.3.5 Clivagem de grupos metilo e benzilo

O método 3, que se apresenta de seguida, também foi utilizado para clivagem de grupos benzilo na 2-estirilcromona **17a**, com objectivo de comparação com outros métodos anteriormente descritos.

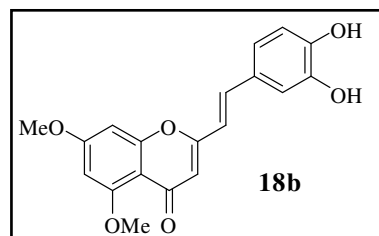
#### 4.3.5.1.1 Método 3: com $\text{BBr}_3$ <sup>92,129</sup>

Uma solução de (*E*)-2-estirilcromona **17a-b** e **17e** (0,14 mmol) em diclorometano recentemente destilado (3-5 mL), foi arrefecida até -78 °C (num banho criostático contendo isobutanol) e adicionou-se lentamente uma solução 1 M de tribrometo de boro em diclorometano (2,5 equiv. por cada grupo a remover). De salientar que todo o material de vidro deve estar bem seco. Este reagente liberta ácido bromídrico pelo que deve evitar-se o seu contacto com a pele e inalação. A mistura reaccional foi deixada à temperatura ambiente em atmosfera de azoto, por um período de tempo variável consoante o o tipo de substituinte presente (por norma 3 h por grupo metilo a clivar, podendo estender-se a 24h no caso de clivagem de benzilos). Após este período, adicionou-se água (20 mL) e deixou-se em agitação vigorosa até se observar a formação de um precipitado amarelo. Filtrou-se o precipitado, lavou-se abundantemente com água (4 x 50 mL) obtendo-se desta forma as (*E*)-poli-hidroxi-2-estirilcromonas pretendidas em bons rendimentos: **17a**→**18a**  $\eta$ = 79% (31 mg); **17b**→**18a**  $\eta$ = 87% (34 mg) e **17e**→**18d**  $\eta$ = 78% (34 mg).

(*E*)-3',4'-Di-hidroxi-2-estirilcromona (**18a**); p.f.<sub>dec.</sub> 185,0-186,3 °C (Lit.<sup>82</sup> 176-177 °C);

(*E*)-3',4'-Di-hidroxi-5,7-dimetoxi-2-estirilcromona (**18b**); p.f.<sub>dec.</sub> 280,6-282,3°C;

RMN de  $^1\text{H}$  (500,13 MHz;  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$ = 9,64 (s largo, 1H, 4'-OH); 9,28 (s largo, 1H, 3'-OH); 7,44 (d,  $J$  16,0 Hz, 1H, H- $\beta$ ); 7,10 (d,  $J$  2,0 Hz, 1H, H-2'); 6,99 (dd,  $J$  8,2 e 2,0 Hz, 1H, H-6'); 6,82 (d,  $J$  8,2 Hz, 1H, H-5'); 6,81 (d,  $J$  2,3 Hz, 1H, H-8); 6,77 (d,  $J$  16,0 Hz, 1H,

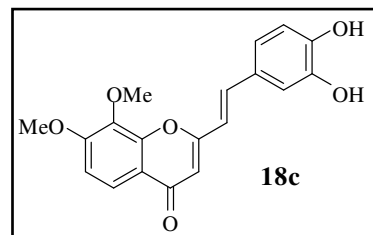


H- $\alpha$ ); 6,49 (d,  $J$  2,3 Hz, 1H, H-6); 6,14 (s, 1H, H-3); 3,90 (s, 3H, 7-OCH<sub>3</sub>); 3,82 (s, 3H, 5-OCH<sub>3</sub>). RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ): 175,9 (C-4); 163,7 (C-7); 160,3 (C-5); 159,6 (C-2);

159,1 (C-9); 147,8 (C-4'); 145,8 (C-3'); 136,0 (C-β); 126,8 (C-1'); 120,6 (C-6'); 116,4 (C-α); 116,0 (C-5'); 114,3 (C-2'); 110,6 (C-3); 108,5 (C-10); 96,1 (C-6); 93,3 (C-8); 56,14 e 56,05 (C-5 e C-7). **EM (ESI) *m/z* (int. rel.):** 341 ([M+H]<sup>+</sup>, 100). **EMAR (ESI), *m/z*:** C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>O<sub>6</sub>, esperado: 341,1025 [M+H]<sup>+</sup>, obtido 341,1029.

**(E)-3',4'-Di-hidroxi-7,8-dimetoxi-2-estirilcromona (18c); p.f.<sub>dec.</sub> 233,4-234,4 °C;**

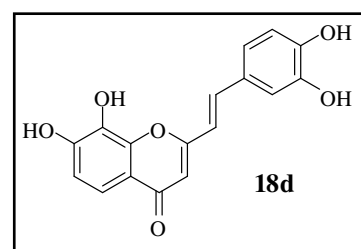
**RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ= 9,64 (s largo, 1H, 4'-OH); 9,20 (s largo, 1H, 3'-OH); 7,74 (d, *J* 8,9 Hz, 1H, H-5); 7,44 (d, *J* 16,0 Hz, 1H, H-β); 7,25 (d, *J* 8,9 Hz, 1H, H-6); 7,13 (d, *J* 1,6 Hz, 1H, H-2'); 7,04 (dd, *J* 8,2 e 1,6 Hz, 1H, H-6'); 6,90 (d, *J* 16,0 Hz, 1H, H-α); 6,81 (d, *J* 8,2 Hz, 1H, H-5');



6,35 (s, 1H, H-3); 3,96 (s, 6H, 7,8-OCH<sub>3</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ= 176,5 (C-4); 161,9 (C-2); 156,4 (C-7); 149,7 (C-9); 148,0 (C-4'); 145,8 (C-3'); 136,7 (C-β); 136,2 (C-8); 126,5 (C-1'); 121,0 (C-6'); 120,1 (C-5); 118,2 (C-10); 117,0 (C-α); 115,9 (C-5'); 114,3 (C-2'); 110,3 (C-6); 108,5 (C-3); 61,2 (8-OCH<sub>3</sub>); 56,5 (7-OCH<sub>3</sub>). **EM (EI) *m/z* (int. rel.):** 340 (M<sup>+</sup>, 100); 323 (9); 310 (19); 255 (21); 228 (34); 214 (15); 181 (37); 167 (8); 152 (17); 126 (26); 91 (10); 69 (18). **análise elementar (%):** C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>O<sub>6</sub>, esperado: C (67,05) e H (4,74), obtido: C (67,46) e H (4,76).

**(E)-3',4',7,8-Tetra-hidroxi-2-estirilcromona (18d); p.f.<sub>dec.</sub> 254,1-254,3 °C;**

**RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ= 10,20 (s, 1H, 7-OH); 9,57 (s, 1H, 4'-OH); 9,48 (s, 1H, 8-OH); 9,20 (s, 1H, 3'-OH); 7,71 (d, *J* 16,3 Hz, 1H, H-β); 7,35 (d, *J* 8,7 Hz, 1H, H-5); 7,09 (d, *J* 1,8 Hz, 1H, H-2'); 7,01 (dd, *J* 7,8 e 1,8 Hz, 1H, H-6'); 6,91 (d, *J* 8,7 Hz, 1H, H-6); 6,83 (d, *J* 16,3 Hz, 1H, H-α); 6,81 (d,



*J* 7,8 Hz, 1H, H-5'); 6,25 (s, 1H, H-3). **RMN de <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ= 176,8 (C-4); 161,6 (C-2); 150,3 (C-7); 147,7 (C-4'); 146,2 (C-9); 145,7 (C-3'); 136,9 (C-β); 132,8 (C-8); 126,9 (C-1'); 120,6 (C-6'); 117,0 (C-α e C-10); 115,9 (C-5'); 115,0 (C-5); 114,2 (C-2'); 113,7 (C-6); 108,4 (C-3). **EM (EI) *m/z* (int. rel.):** 312 (M<sup>+</sup>; 66); 311 (8), 295 (2), 160 (22); 153 (50); 129 (8); 115 (15); 105 (27); 101 (34); 91 (47); 83 (90); 77 (44), 69 (30); 59 (100). **EMAR (ESI), *m/z*:** C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>O<sub>6</sub>, esperado: 313,0712 [M+H]<sup>+</sup>, obtido 313,0722.

(*E*)-7,8-di-hidroxi-3',4'-dimetoxi-2-estirilcromona (**18e**); p.f.<sub>dec.</sub> 287,1-291,4 °C;

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ= 10,18 (s largo, 1H, 7-OH);

9,52 (s largo, 1H, 8-OH); 7,78 (d, *J* 15,8 Hz, 1H, H-β);

7,35 (d, *J* 8,7 Hz, 1H, H-5); 7,32 (d, *J* 1,8 Hz, 1H, H-2');

7,22 (dd, *J* 8,2 e 1,8 Hz, 1H, H-6'); 7,07 (d, *J* 15,8 Hz, 1H,

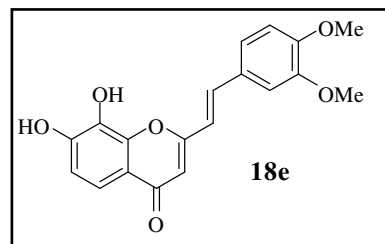
H-α); 7,03 (d, *J* 8,2 Hz, 1H, H-5'); 6,91 (d, *J* 8,7 Hz, 1H,

H-6); 6,23 (s, 1H, H-3); 3,84 (s, 3H, 4'-OCH<sub>3</sub>); 3,81 (s, 3H, 3'-OCH<sub>3</sub>).

RMN de <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ= 176,8 (C-4); 161,5 (C-2); 150,41 (C-4'); 150,38 (C-7); 149,1 (C-3'); 146,2 (C-9); 136,4 (C-β); 132,9 (C-8); 128,1 (C-1'); 122,1 (C-6'); 118,5 (C-α); 117,1 (C-10);

115,0 (C-5); 113,7 (C-6); 111,7 (C-5'); 109,7 (C-2'); 108,7 (C-3); 55,6 (3',4'-OCH<sub>3</sub>).

EM (ESI) *m/z* (int. rel.): 341 ([M+H]<sup>+</sup>, 17). EMAR (ESI), *m/z*: C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>O<sub>6</sub>, esperado: 341,1025 [M+H]<sup>+</sup>, obtido 341,1023.



## 4.4 Síntese de (*E*)-2-estirilcromonolinhanos (Capítulo 3)

### 4.4.1 Reacção de acoplamento oxidativo entre a (*E*)-3',4'-di-hidroxi-2-estirilcromona e o álcool coniferílico, na presença de Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>

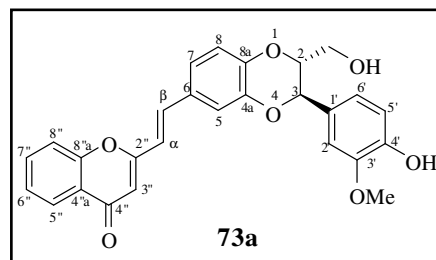
A uma solução de (*E*)-2-estirilcromona **18a** (250 mg, 0,89 mmol) numa mistura de tolueno (35 mL) e acetona (15 mL), protegida da luz e na qual se fez borbulhar azoto cerca de 15 minutos, adicionou-se o álcool coniferílico **20** (176,8 mg, 0,98 mmol). A reacção foi colocada num banho de parafina a 60°C, com agitação e sob atmosfera de azoto. Por último adicionou-se o Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (515,7 g, 1,87 mmol). Após 24 horas deixou-se arrefecer a mistura reaccional à temperatura ambiente, filtrou-se o sólido preto em suspensão (Ag<sub>2</sub>O/Ag) utilizando uma unidade de filtração e lavando o mesmo com acetona (2x15 mL). O solvente foi evaporado à secura com o auxílio de um evaporador rotativo e a mistura foi posteriormente seca numa bomba de vazio para análise por RMN de <sup>1</sup>H. Como o espectro de RMN de <sup>1</sup>H indicava a presença de uma mistura de vários compostos resultantes do acoplamento oxidativo, decidiu-se efectuar a epimerização da mistura obtida.

#### 4.4.2 Reacção de epimerização da mistura de cromonolinhanos

À mistura de linhanos obtidos anteriormente (~340 mg; 0,75 mmol) em DMF seca (8 mL), adicionou-se  $K_2CO_3$  (260 mg; 1,88 mmol). A mistura foi deixada à temperatura ambiente e com agitação vigorosa cerca de 24 h. Após este período procedeu-se à neutralização da mistura alcalina, adicionando lentamente uma solução diluída de HCl até esta atingir pH=6-7. Formou-se um sólido amarelo, o qual foi filtrado e lavado abundantemente com água (3x50 mL). O sólido foi seco numa bomba de vácuo para posterior análise por RMN de  $^1H$  para avaliação da epimerização. O linhano **73a** foi cristalizado em acetona da referida mistura obtendo-se com um rendimento de 30% (156 mg). A restante mistura de compostos foi purificada por cromatografia em camada fina utilizando a mistura de solventes clorofórmio/metanol (30:1). Desta purificação isolou-se o linhano **73a** como composto maioritário, e de seguida o seu diastereómero *cis* (**74a**). A fracção minoritária posteriormente recolhida corresponde ao dímero do álcool coniferílico, o álcool desidroconiferílico **76**, sendo a última fracção isolada correspondente ao linhano **75a**. Não foi calculado o rendimento para nenhum destes compostos uma vez que não foram obtidos puros.

**(E)-(2*R*\*,3*R*\*)-6-[2-(cromon-2-il)etenil]-2-hidroximetil-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,4-benzodioxano (73a), p.f. 119-120 °C;**

**RMN de  $^1H$  (DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$ =9,22 (s, 1H, 4'-OH); 8,01 (dd,  $J$  7,7 e 1,6 Hz, 1H, H-5''); 7,82 (ddd,  $J$  7,9, 7,6 e 1,6 Hz, 1H, H-7''); 7,70 (d,  $J$  7,9 Hz, 1H, H-8''); 7,63 (d,  $J$  16,1 Hz, 1H, H- $\beta$ ); 7,48 (ddd,  $J$  7,7, 7,6 e 0,9 Hz,

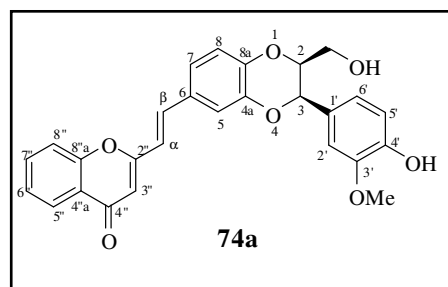


1H, H-6''); 7,37 (d,  $J$  1,8 Hz, 1H, H-5); 7,28 (dd,  $J$  8,4 e 1,8 Hz, 1H, H-7); 7,10 (d,  $J$  16,1 Hz, 1H, H- $\alpha$ ); 7,04 (d,  $J$  1,7 Hz, 1H, H-2'); 7,04 (d,  $J$  8,4 Hz, 1H, H-8); 6,88 (dd,  $J$  8,2 e 1,7 Hz, 1H, H-6'); 6,81 (d,  $J$  8,2 Hz, 1H, H-5'); 6,40 (s, 1H, H-3''); 5,02 (t,  $J$  5,4 Hz, 1H, 2-CH<sub>2</sub>OH); 4,95 (d,  $J$  7,8 Hz, 1H, H-3); 4,24-4,26 (m, 1H, H-2); 3,78 (s, 1H, 3'-OCH<sub>3</sub>); 3,52-3,59 (m, 1H, 2-CH<sub>2</sub>OH); 3,33-3,40 (m, 1H, 2-CH<sub>2</sub>OH). **RMN de  $^{13}C$  (DMSO- $d_6$ ):** 176,9 (C-4''); 162,1 (C-2''); 155,5 (C-8''a); 147,6 (C-4'); 147,0 (C-3'); 145,2 (C-8a); 144,0 (C-4a); 136,3 (C- $\beta$ ); 134,2 (C-7''); 128,4 (C-6); 127,3 (C-1'); 125,3 (C-6''); 124,8 (C-5''); 123,6 (C-4''a); 122,0 (C-7); 120,5 (C-6'); 118,7 (C- $\alpha$ ); 118,2 (C-8''); 117,2

(C-8); 115,8 (C-5); 115,3 (C-5'); 111,6 (C-2'); 109,5 (C-3''); 78,4 (C-2); 75,8 (C-3); 60,1 (2-CH<sub>2</sub>OH); 55,7 (3'-OCH<sub>3</sub>). **EM/EI (*m/z*, %):** 458 (1,5); 380 (0,6); 280 (0,7); 262 (0,4); 222 (0,5); 180 (1,3); 171 (2,0); 149 (4); 140 (2,4); 121 (1,2); 105 (2,2); 84 (85); 66 (100). **EMAR (ESI), *m/z*:** C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>O<sub>7</sub>, esperado: 459,1444 [M+H]<sup>+</sup>, obtido 459,1437.

**(*E*)-(2*S*\*,3*R*\*)-6-[2-(cromon-2-il)etenil]-2-hidroximetil-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,4-benzodioxano (74a)**

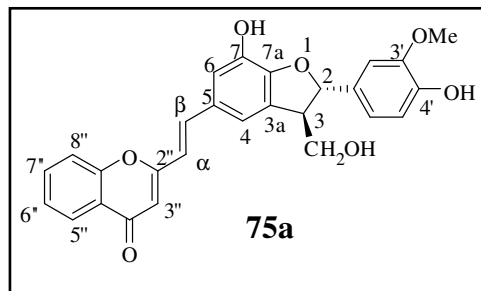
**RMN de <sup>1</sup>H (500,13 MHz; DMSO-*d*<sub>6</sub>):** 9,15 (s, 1H, 4'-OH); 8,02 (dd, *J* 7,8 e 1,4 Hz, 1H, H-5''); 7,82 (ddd, *J* 8,2, 7,5 e 1,4 Hz, 1H, H-7''); 7,70 (d, *J* 8,2 Hz, 1H, H-8''); 7,63 (d, *J* 16,1 Hz, 1H, H-β); 7,48 (dd, *J* 7,8 e 7,5 Hz, 1H, H-6''); 7,40 (d, *J* 1,8 Hz,



1H, H-5); 7,29 (dd, *J* 8,4 e 1,8 Hz, 1H, H-7); 7,13 (d, *J* 16,1 Hz, 1H, H-α); 7,05 (d, *J* 8,4 Hz, 1H, H-8); 6,97 (s, 1H, H-2'); 6,77-6,80 (m, 2H, H-5',6'); 6,41 (s, 1H, H-3''); 5,32 (d, *J* 2,7 Hz, 1H, H-3); 4,93 (t, *J* 5,4 Hz, 1H, 2-CH<sub>2</sub>OH); 4,49-4,53 (m, 1H, H-2); 3,74 (s, 1H, 3'-OCH<sub>3</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C (125,77 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** 176,9 (C-4''); 162,1 (C-2''); 155,5 (C-8''a); 147,4 (C-3'); 146,5 (C-4'); 144,0 (C-8a); 143,4 (C-4a); 136,2 (C-β); 134,3 (C-7''); 128,8 (C-6); 127,0 (C-1'); 125,3 (C-6''); 124,8 (C-5''); 123,5 (C-4''a); 122,2 (C-7); 118,9 (C-6'); 118,8 (C-α); 118,2 (C-8''); 117,8 (C-8); 115,8 (C-5); 115,4 (C-5'); 110,9 (C-2'); 109,6 (C-3''); 77,6 (C-3); 75,1 (C-2); 58,1 (3-CH<sub>2</sub>OH); 55,6 (3'-OCH<sub>3</sub>). **EM/EI (*m/z*, %):** 458 (9); 446 (2,8); 428 (1); 399 (0,6); 378 (1,4); 355 (1); 348 (1,2); 318 (5,8); 306 (1,2); 291 (2); 280 (3,6); 264 (1); 251 (1,8); 227 (9,2); 205 (1,2); 189 (1); 181 (6,2); 160 (2); 150 (2,6); 137 (7); 128 (4,2); 119 (11); 105 (20); 91 (100); 77 (10); 65 (9). **EMAR (ESI), *m/z*:** C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>O<sub>7</sub>, esperado: 459,1444 [M+H]<sup>+</sup>, obtido 459,1429.

**(E)-(2*S*\*,3*R*\*)-5-[2-(cromon-2-il)etenil]-7-hidroxi-3-hidroximetil-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-2,3-di-hidro-1-benzofurano (75a)**

**RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ):** 9,54 (s largo, 1H, 7-OH); 9,06 (s largo, 1H, 4'-OH); 8,01 (d,  $J$  7,8 Hz, 1H, H-5''); 7,81 (dd,  $J$  8,3 e 7,1 Hz, 1H, H-7''); 7,72 (d,  $J$  8,3 Hz, 1H, H-8''); 7,60 (d,  $J$  15,9 Hz, 1H, H- $\beta$ ); 7,46 (ddd,  $J$  7,8, 7,1 e 1,0 Hz, 1H, H-6''); 7,19 (s largo, 1H, H-4); 7,05 (s largo, 1H, H-6); 6,97 (s, 1H, H-2'); 6,93 (d,  $J$  15,9 Hz, 1H, H- $\alpha$ ); 6,73-6,87 (m, 2H, H-5',6'); 6,43 (s, 1H, H-3''); 5,54 (d,  $J$  6,7 Hz, 1H, H-2); 5,09 (s largo, 1H, 3-CH<sub>2</sub>OH); 3,67-3,78 (m, 2H, 2-CH<sub>2</sub>OH); 3,76 (s, 1H, 3'-OCH<sub>3</sub>); 3,48-3,55 (m, 1H, H-3).

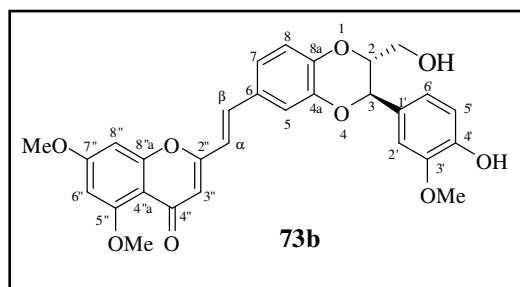


**RMN de  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ ):** 177,0 (C-4''); 162,4 (C-2''); 155,5 (C-8''a); 149,0 (C-7a); 147,6 (C-3'); 146,5 (C-4'); 141,4 (C-7); 137,3 (C- $\beta$ ); 134,2 (C-7''); 132,1 (C-1'); 130,4 (C-3a); 128,5 (C-5); 125,2 (C-6''); 124,8 (C-5''); 123,6 (C-4''a); 118,8 (C-6'); 118,2 (C-8''); 117,1 (C- $\alpha$ ); 115,8 (C-4,6); 115,4 (C-5'); 110,5 (C-2'); 109,1 (C-3''); 87,6 (C-2); 62,8 (3-CH<sub>2</sub>OH); 55,7 (3'-OCH<sub>3</sub>); 52,9 (C-3). **EM/ESI ( $m/z$ , %):** 459 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), 481 ([M+Na]<sup>+</sup>, 25), 497 ([M+K]<sup>+</sup>, 8), 939 ([2M+Na]<sup>+</sup>, 7). **EMAR (ESI),  $m/z$ :** C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>O<sub>7</sub>, esperado: 459,1444 [M+H]<sup>+</sup>, obtido 459,1445.

**4.4.3 Reacção de acoplamento oxidativo entre a (E)-3',4'-di-hidroxi-5,7-dimetoxi-2-estirilcromona e o álcool coniferílico, na presença de Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>**

**(E)-(2*R*\*,3*R*\*)-6-[2-(5,7-dimetoxicromon-2-il)etenil]-2-hidroximetil-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,4-benzodioxano (73b)**

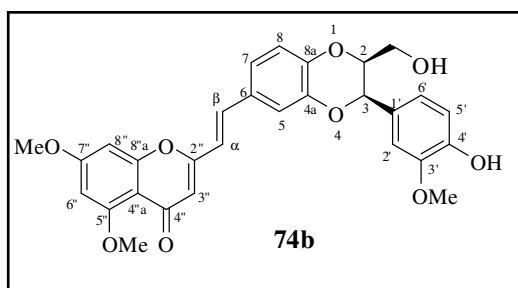
**RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ):** 9,20 (s largo, 1H, 4'-OH); 7,50 (d,  $J$  16,0 Hz, 1H, H- $\beta$ ); 7,31 (d,  $J$  1,5 Hz, 1H, H-5); 7,22 (d largo,  $J$  8,4 Hz, 1H, H-7); 7,03 (s largo, 1H, H-2'); 6,80-7,03 (m, 3H, H-8, H-6', H-5'); 6,96 (d,  $J$  16,0 Hz, 1H, H- $\alpha$ ); 6,76 (d,  $J$  2,1 Hz, 1H, H-8''); 6,49 (d,  $J$  2,1 Hz, 1H, H-6''); 6,11 (s, 1H, H-3''); 5,00 (t



largo,  $J$  4,8 Hz, 1H, 2-CH<sub>2</sub>OH); 4,94 (d,  $J$  7,9 Hz, 1H, H-3); 4,22-4,24 (m, 1H, H-2); 3,89, 3,81 e 3,78 (3 x s, 3 x 3H, 7''-OCH<sub>3</sub>, 3'-OCH<sub>3</sub>, 5''-OCH<sub>3</sub>); 3,51-3,58 (m, 1H, 2-CH<sub>2</sub>OH); 3,32-3,39 (m, 1H, 2-CH<sub>2</sub>OH). **EM/ESI** ( $m/z$ , %): 519 ([M+H]<sup>+</sup>, 75), 541 ([M+H]<sup>+</sup>, 30). **EMAR (ESI)**,  $m/z$ : C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>O<sub>9</sub>, esperado: 519,1655 [M+H]<sup>+</sup>, obtido 519,1639.

**(*E*)-(2*S*\*,3*R*\*)-6-[2-(7,8-dimetoxicromon-2-il)etenil]-2-hidroximetil-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,4-benzodioxano (74b).**

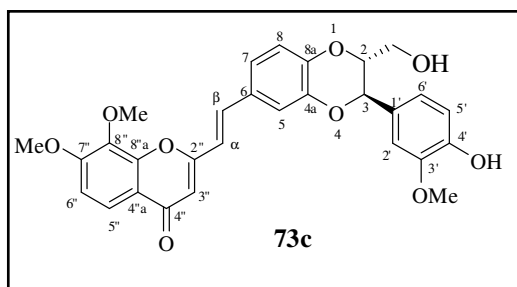
**EM/ESI** ( $m/z$ , %): 519 ([M+H]<sup>+</sup>, 13).



#### 4.4.4 Reacção de acoplamento oxidativo entre a (*E*)-3',4'-di-hidroxi-2-estirilcromona e o álcool coniferílico, na presença de Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>

**(*E*)-(2*R*\*,3*R*\*)-6-[2-(7,8-dimetoxicromon-2-il)etenil]-2-hidroximetil-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,4-benzodioxano (73c), p.f.<sub>dec.</sub> 170,4-174,3 °C;**

**RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>):** 9,18 (s largo, 1H, 4'-OH); 7,73 (d,  $J$  9,2 Hz, 1H, H-5''); 7,50 (d,  $J$  16,1 Hz, 1H, H-β); 7,39 (d,  $J$  1,8 Hz, 1H, H-5); 7,27 (dd,  $J$  8,3 e 1,8 Hz, 1H, H-7); 7,24 (d,  $J$  9,2 Hz, 1H, H-6''); 7,09 (d,  $J$  16,1 Hz, 1H, H-α); 7,04 (s largo, 1H, H-2'); 7,02 (d,  $J$  8,3 Hz,



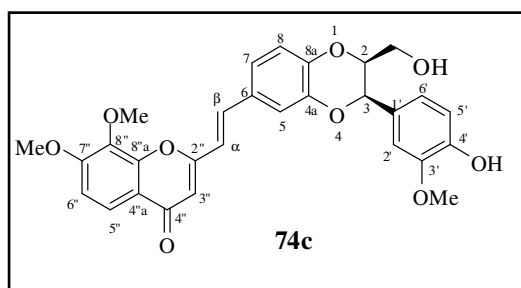
1H, H-8); 6,88 (dd,  $J$  8,1 e 1,5 Hz, 1H, H-6'); 6,81 (d,  $J$  8,1 Hz, 1H, H-5'); 6,32 (s, 1H, H-3''); 5,00 (s largo, 1H, 2-CH<sub>2</sub>OH); 4,96 (d,  $J$  7,9 Hz, 1H, H-3); 4,21-4,24 (m, 1H, H-2); 3,95 (s, 6H, 7'',8''-OCH<sub>3</sub>); 3,79 (s, 3H, 3'-OCH<sub>3</sub>); 3,56 (d,  $J$  10,6 Hz, 1H, 2-CH<sub>2</sub>OH); 3,34-3,38 (m, 1H, 2-CH<sub>2</sub>OH). **RMN de <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>):** 176,5 (C-4''); 161,6 (C-2'');



156,4 (C-7''); 149,7 (C-8''a); 147,6 (C-4'); 147,0 (C-3'); 145,1 (C-8a); 144,0 (C-4a); 136,3 (C-8''); 135,7 (C-β); 128,3 (C-6); 127,3 (C-1'); 121,9 (C-7); 120,5 (C-6'); 120,1 (C-5''); 118,9 (C-α); 118,2 (C-4''a); 117,2 (C-8); 115,9 (C-5); 115,3 (C-5'); 111,6 (C-2'); 110,4 (C-6''); 108,9 (C-3''); 78,4 (C-2); 75,8 (C-3); 61,2 (8''-OCH<sub>3</sub>); 60,1 (2-CH<sub>2</sub>OH); 56,5 (7''-OCH<sub>3</sub>); 55,7 (3'-OCH<sub>3</sub>). **EM/ESI (m/z, %):** 519 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), 541 ([M+Na]<sup>+</sup>, 20), 557 ([M+K]<sup>+</sup>, 4). **EMAR (ESI), m/z:** C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>O<sub>9</sub>, esperado: 519,1655 [M+H]<sup>+</sup>, obtido 519,1648.

**(E)-(2S\*,3R\*)-6-[2-(7,8-dimetoxicromon-2-il)etenil]-2-hidroximetil-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,4-benzodioxano (74c)**

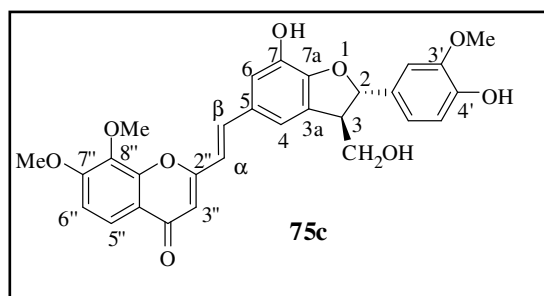
**RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>):** 9,13 (s largo, 1H, 4'-OH); 7,74 (d, *J* 9,0 Hz, 1H, H-5''); 7,51 (d, *J* 16,0 Hz, 1H, H-β); 7,41 (d, *J* 1,8 Hz, 1H, H-5); 7,30 (dd, *J* 8,4 e 1,8 Hz, 1H, H-7); 7,24 (d, *J* 9,0 Hz, 1H, H-6''); 7,12 (d, *J* 16,0 Hz, 1H, H-α); 7,04 (d, *J* 8,4 Hz, 1H, H-8); 6,98 (s largo, 1H, H-2');



6,76-6,82 (m, 1H, H-5',6'); 6,33 (s, 1H, H-3''); 5,32 (d, *J* 2,6 Hz, 1H, H-3); 4,92 (t largo, *J* 5,4 Hz, 1H, 2-CH<sub>2</sub>OH); 4,51-4,54 (m, 1H, H-2); 3,95 e 3,96 (2 x s largo, 2 x 3H, 7'',8''-OCH<sub>3</sub>); 3,74 (s, 3H, 3'-OCH<sub>3</sub>). **EM/ESI (m/z, %):** 519 ([M+H]<sup>+</sup>, 10).

**(E)-(2S\*,3R\*)-5-[2-(7,8-dimetoxicromon-2-il)etenil]-7-hidroxi-3-hidroximetil-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-2,3-di-hidro-1-benzofurano (75c)**

**RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>):** 9,54 (s largo, 1H, 7-OH); 9,06 (s largo, 1H, 4'-OH); 7,74 (d, *J* 9,0 Hz, 1H, H-5''); 7,46 (d, *J* 15,9 Hz, 1H, H-β); 7,24 (d, *J* 9,0 Hz, 1H, H-6''); 7,18 (s largo, 1H, H-4); 7,05 (s largo, 1H, H-6); 6,96 (s largo, 1H, H-2');



6,76-6,83 (m, 2H, H-5',6'); 6,36 (s, 1H, H-3''); 5,54 (d, *J* 6,7 Hz, 1H, H-2); 5,09 (s largo, 1H, 3-CH<sub>2</sub>OH); 3,96 (s, 1H, 7'',8''-OCH<sub>3</sub>); 3,76 (s, 1H, 3'-OCH<sub>3</sub>); 3,67-3,76 (m, 2H, 3-CH<sub>2</sub>OH); 3,48-3,52 (m, 1H, H-3). **RMN de <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>):** 177,1 (C-4''); 162,2 (C-2''); 156,7 (C-7''); 149,9 (C-8a''); 149,3 (C-7a); 147,9 (C-3'); 146,7 (C-4'); 141,7 (C-

7); 137,1 (C-β); 136,4 (C-8''); 132,4 (C-1'); 130,6 (C-3a); 128,7 (C-5); 120,5 (C-5''); 119,0 (C-6'); 118,3 (C-4''a); 117,6 (C-α); 116,4 (C-4); 115,8 (C-6); 115,6 (C-5'); 110,6 e 110,7 (C-2',6''); 108,8 (C-3''); 87,8 (C-2); 63,0 (3-CH<sub>2</sub>OH); 61,5 (8''-OCH<sub>3</sub>); 56,7 (7''-OCH<sub>3</sub>); 55,9 (3'-OCH<sub>3</sub>); 53,1 (C-3). **EM/ESI (*m/z*, %)**: 519 ([M+H]<sup>+</sup>, 70), 541 ([M+Na]<sup>+</sup>, 20), 557 ([M+K]<sup>+</sup>, 5). **EMAR (ESI), *m/z***: C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>O<sub>9</sub>, esperado: 519,1655 [M+H]<sup>+</sup>, obtido 519,1669.

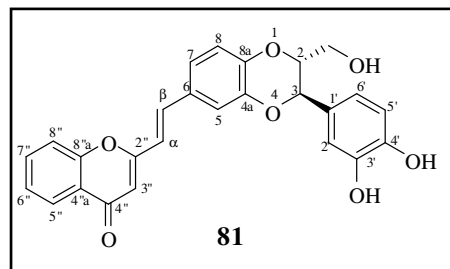
#### 4.4.5 Síntese de (*E*)-(2*R*\*,3*R*\*)-6-[2-(cromon-2-il)etenil]-2-hidroxi-3-(3,4-di-hidroxifenil)-1,4-benzodioxano por clivagem do grupo metilo utilizando BBr<sub>3</sub>

Uma solução de (*E*)-2-estirilcromonolinhano **73a** (52,5 mg; 0,11 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> recentemente destilado (10 mL), foi arrefecida até -78 °C e adicionou-se lentamente uma solução de BBr<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1 M (2,5 equiv. por cada grupo a remover). [ver **Nota 1**] A mistura reaccional foi deixada à temperatura ambiente em atmosfera de azoto e na ausência de luz, durante 24 h. Após este período, adicionou-se água (20 mL) e deixou-se em agitação vigorosa até se observar a formação de um precipitado amarelo. Filtrou-se o precipitado e lavou-se abundantemente com água (4x50 mL). Foi necessário proceder à purificação do resíduo por cromatografia em coluna (sílica) eluindo com uma mistura de CHCl<sub>3</sub>/acetona (9:1) recuperando-se numa primeira fracção cerca de 8% (4 mg) de linhano de partida, e de seguida isolou-se uma fracção mais polar correspondente ao (*E*)-poli-hidroxi-2-estirilcromonolinhano **81** obtido com um rendimento de 44% (22,4 mg).

**Nota 1:** De salientar que todo o material de vidro deve estar bem seco, que é indispensável o uso de bata, luvas e óculos de segurança para a manipulação do BBr<sub>3</sub>. Este reagente liberta ácido bromídrico pelo que deve evitar-se o seu contacto com a pele e inalação.

**(E)-(2*R*\*,3*R*\*)-6-[2-(cromon-2-il)etenil]-2-hidroximetil-3-(3,4-di-hidroxifenil)-1,4-benzodioxano (81), p.f.<sub>dec.</sub> 217,2-217,7 °C**

**RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ= 9,12 (s, 1H, 4'-OH); 9,06 (s, 1H, 3'-OH); 8,01 (dd, *J* 7,9 e 1,5 Hz, 1H, H-5''); 7,82 (ddd, *J* 7,9, 7,4 e 1,5 Hz, 1H, H-7''); 7,70 (d, *J* 7,9 Hz, 1H, H-8''); 7,62 (d, *J* 16,1 Hz, 1H, H-β);



7,47 (dd, *J* 7,9 e 7,4 Hz, 1H, H-6''); 7,35 (d, *J* 1,8 Hz, 1H, H-5); 7,27 (dd, *J* 8,4 e 1,8 Hz, 1H, H-7); 7,09 (d, *J* 16,1 Hz, 1H, H-α); 7,02 (d, *J* 8,4 Hz, 1H, H-8); 6,83 (d, *J* 1,6 Hz, 1H, H-2'); 6,78 (d, *J* 8,1 Hz, 1H, H-5'); 6,78 (d, *J* 8,1 Hz, 1H, H-6'); 6,40 (s, 1H, H-3''); 5,00 (t largo, *J* 5,2 Hz, 1H, 2-CH<sub>2</sub>OH); 4,89 (d, *J* 7,8 Hz, 1H, H-3); 4,13-4,14 (m, 1H, H-2); 3,54-3,58 (d largo, *J* 11,4 Hz, 1H, 2-CH<sub>2</sub>OH). **RMN de <sup>13</sup>C (125,77 MHz; DMSO-*d*<sub>6</sub>):** 176,9 (C-4''); 162,1 (C-2''); 155,5 (C-8''a); 145,8 (C-4'); 145,2 (C-8a); 145,1 (C-3'); 143,9 (C-4a); 136,3 (C-β); 134,2 (C-7''); 128,4 (C-6); 127,3 (C-1'); 125,2 (C-6''); 124,8 (C-5''); 123,5 (C-4''a); 121,9 (C-7); 118,8 (C-6'); 118,7 (C-α); 118,2 (C-8''); 117,2 (C-8); 115,8 (C-5); 115,5 (C-5'); 114,9 (C-2'); 109,5 (C-3''); 78,6 (C-2); 75,6 (C-3); 60,1 (2-CH<sub>2</sub>OH).

**EM/ESI (*m/z*, %):** 445 ([M+H]<sup>+</sup>, 55), 467 ([M+Na]<sup>+</sup>, 10), 483 ([M+K]<sup>+</sup>, 15). **EMAR (ESI), *m/z*:** C<sub>26</sub>H<sub>20</sub>O<sub>7</sub>, esperado: 444,1209 ([M+H]<sup>+</sup>), obtido 445,1275.



# **BIBLIOGRAFIA**



# Bibliografia

---

- 1 Jones, R. A., "Pyrroles", Wiley, Nova Iorque, Parte I, **1990**.
- 2 Padwa, A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1976**, 15, 123-136.
- 3 Houk, K. N.; Sims, J.; Duke, R. E.; Strozier, R. W.; George, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 7287-7301.
- 4 Lown, J. W., "Azomethine Ylides" em "*1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*", ed. por Padwa, A., Wiley, Nova Iorque, vol. 1, cap. 6, pág. 653-731, **1984**.
- 5 (a) Shu, L. H.; Wang, G. W.; Wu, S. H. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3871-3874. (b) Gan, L.; Zhou, D.; Lou, C.; Tan, H.; Huang, C.; Lü, M.; Pan, J.; Wu, T. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 1954-1961.
- 6 Maggini, M.; Scorrano, G.; Prato, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 9798-9799.
- 7 (a) Wilson, S. R.; Wang, J.; Cao J.; Tan, X. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 775-778. (b) Da Ros, T.; Prato, M. *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 9070-9072.
- 8 Rizzi, G. P. *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 2069-2072.
- 9 Tsuge, O.; Kanemasa, S.; Ohe, M.; Takenaka, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, 60, 4079-4089.
- 10 Nohara, A.; Umetani, T.; Sanno, Y. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 22, 1995-1998.
- 11 Sabitha, G. *Aldrichim. Acta* **1996**, 29, 15-25 (e referências citadas).
- 12 Ghosh, C. K. *J. Heterocycl. Chem.* **1983**, 20, 1437-1445 (e referências citadas).
- 13 Ghosh, C. K. *Indian J. Chem.* **1997**, 36B, 968-980.
- 14 Ghosh, C. K. *Heterocycles* **2004**, 63, 2875-2898.
- 15 Ghosh, C. K.; Patra, A. *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, 45, 1529-1547.
- 16 Pene, C.; Hubert-Habart, M. *J. Heterocycl. Chem.* **1980**, 17, 329-332.
- 17 (a) Hass, G.; Stanton, J. L.; von Sprecher, A.; Wenk, P. *J. Heterocycl. Chem.* **1981**, 18, 607-612. (b) Quiroga, J.; Mejía, D.; Insuasty, B.; Abonía, R.; Nogueras, M.; Sánchez, A.; Cobo, J. *J. Heterocycl. Chem.* **2002**, 39, 51-54.
- 18 Jones, W. D.; Albrecht, W. L. *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 706-707.

- 
- 19 Ryabukhin, S. V.; Plaskon, A. S.; Volochnyuk, D. M.; Tolmachev, A. A. *Synlett* **2004**, 13, 2287-2290.
- 20 Como exemplos: ref. 38 e ref. 65.
- 21 Baruah, A. K.; Prajapati, D.; Sandhu, J. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 1995-1998.
- 22 Ishar, M. P. S.; Kumar, K.; Singh, R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6547-6550.
- 23 Baruah, A. K.; Prajapati, D.; Sandhu, J. S. *Tetrahedron* **1988**, 44, 1241-1246.
- 24 Xie, Z.; Liu, F.; Hui, Y.; Liu, C.; Sun, Y. *J. Heterocycl. Chem.* **2005**, 42, 695-697.
- 25 De la Torre, M. D. L.; Rodrigues, A. G. P.; Tomé, A. C.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S. *Tetrahedron* **2004**, 60, 3581-3592.
- 26 Pinho e Melo, T. M. V. D. *Eur. J. Org. Chem.* (Microreview) **2006**, 2873-2888.
- 27 Taylor, E. C.; Turchi, I. J. *Chem. Rev.* **1979**, 79, 181-231.
- 28 Huisgen, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, 19, 947-973.
- 29 (a) Torssell, K. B. G., “*Natural Product Chemistry. A Mechanistic and Biosynthetic Approach to Secondary Metabolism*”, John Wiley & Sons Limited, Nova Iorque, pág. 328, **1983**. (b) Gilchrist, T. L., “*Heterocyclic Chemistry*”, John Wiley & Sons, Nova Iorque, 2<sup>a</sup> edição, pág. 188, **1992**.
- 30 Chin, Y.-W.; Lim, S. W.; Kim, S.-H.; Shin, D.-Y.; Suh, Y.-G.; Kim, Y.-B.; Kim, Y. C.; Kim, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 79-81.
- 31 Almerico, A. M.; Lauria A.; Diana P.; Barraja, P.; Cirrincione, G.; Dattolo, G. *Arkivoc* **2000**, 1, 486-496.
- 32 Deidda, D.; Lampis, G.; Fioravanti, R.; Biava, M.; Porretta, G. C.; Zanetti, S.; Pompei, R. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1998**, 42, 3035-3037.
- 33 Demopoulos, V. J.; Rekka, E. *J. Pharm. Sci.* **1995**, 84, 79-82.
- 34 Laatsch, H.; Renneberg, B.; Hanefeld, U.; Kellner, M.; Pudleiner, H.; Hamprecht, G.; Kraemer, H.-P.; Anke, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, 43, 537-546.
- 35 Ruggeri, G.; Bianchi, M.; Puncioni, G.; Ciardelli, F. *Pure Appl. Chem.* **1997**, 69, 143-149.
- 36 Technical Paper, Bombay Textile Association, Munai, Índia, **2004**.



- 37 Sundberg, R. J., "Comprehensive Heterocyclic Chemistry II", Bird, C. W., ed. por Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V., Elsevier, Reino Unido, Vol. 2, Cap. 2.03, pág. 119-206, **2005**.
- 38 Clarke, P. D.; Fitton, A. O.; Kosmirak, M.; Suschitzky, H.; Suschitzky, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 1747-1756.
- 39 Terzidis, M.; Tsoleridis, C. A.; Stephanidou-Stephanatou, J. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7828-7832.
- 40 De la Torre, M. D. L.; Tomé, A. C.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4617-4620.
- 41 De la Torre, M. D. L.; Marcorin, G. L.; Pirri, G.; Tomé, A. C.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1689-1691.
- 42 Enes, R. F.; Tomé, A. C.; Cavaleiro, J. A. S. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1423-1431.
- 43 Enes, R. F.; Tomé, A. C.; Cavaleiro, J. A. S.; Amorati, R.; Fumo, M. G.; Pedulli, G. F.; Valgimigli, L. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4646-4653.
- 44 Jordão, C. I. C.; Farinha, A. S. F.; Enes, R. F.; Tomé, A. C.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S.; Ramos, C. I. V.; Santana-Marques, M. G.; Paz, F. A. A.; De la Torre Ramirez, J. M.; De la Torre, M. D. L.; Nogueras, M. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4427-4437.
- 45 Morton, J. R.; Negri, F.; Preston, K. F. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 63-69.
- 46 Bensasson, R. V.; Brettreich, M.; Frederiksen, J.; Göttinger, H.; Hirsch, A.; Land, E. J.; Leach, S.; McGarvey, D. J.; Schönberger, H. *Free Radical. Biol. Med.* **2000**, *29*, 26-33.
- 47 Wang, I. C.; Tai, L. A.; Lee, D. D.; Kanakamma, P. P.; Shen, C. K.-F.; Luh, T.-Y.; Cheng, C. H.; Hwang, K. C. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 4614-4620.
- 48 Hsu, H. C.; Chiang, P. Y.; Chen, W. J.; Lee, Y. T. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **2000**, *36*, 423-427.
- 49 Dugan, L. L.; Turetsky, D. M.; Du, C.; Lobner, D.; Wheeler, M.; Almli, C. R.; Shen, C. K.-F.; Luh, T.-Y.; Choi, D. W.; Lin, T. S. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1997**, *94*, 9434-9439.

- 
- 50 Dugan, L. L.; Lovett, E. G.; Quick, K. L.; Lotharius, J.; Lin, T. T.; O'Malley, K. L. *Parkinsonism & Related Disorders* **2001**, 7, 243-246.
- 51 Jensen, A. W.; Wilson, S. R.; Schuster, D. I. *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, 4, 767-779.
- 52 Da Ros, T.; Prato, M. *Chem. Commun.* **1999**, 8, 663-669.
- 53 Bergamin, M.; Da Ros, T.; Spalluto, G.; Boutorine, A.; Prato, M. *Chem. Commun.* **2001**, 1, 17-18.
- 54 (a) Pietta, P.-G. *J. Nat. Prod.* **2000**, 63, 1035-1042. (b) Rice-Evans, C. A.; Miller, N. J.; Paganga, G. *Free Radical Biol. Med.* **1996**, 20, 933-956.
- 55 (a) Montoro, P.; Braca, A.; Pizza, C.; De Tommasi, N. *Food Chem.* **2005**, 92, 349-355. (b) Williams, R. J.; Spencer, J. P. E.; Rice-Evans, C. *Free Radic. Biol. Med.* **2004**, 36, 838-849. (c) Silva, M. M.; Santos, M. R.; Carço, G.; Rocha, R. *Free Radic. Res.* **2002**, 36, 1219-1227.
- 56 Beudot, C.; De Méo, M. P.; Dauzone, D.; Elias, R.; Laget, M.; Guiraud, M.; Balausard, G.; Dúmenil, G. *Mutat. Res.* **1998**, 417, 141-153.
- 57 Akama, T.; Ishida, H.; Shida, Y.; Kimura, U.; Gomi, K.; Saito, H.; Fuse, E.; Kobayashi, S.; Yoda, N.; Kasai, M. *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 1894-1900.
- 58 Bors, W.; Heller, W.; Michel, C.; Stettmaier, K., "Flavonoids and Polyphenols: Chemistry and Biology" em "Handbook of Antioxidants", ed. por Cadenas, E., Packer, L., Marcel Dekker, Nova Iorque, pág. 409, **1996**.
- 59 Rice-Evans, C. A.; Packer, L., "Flavonoids in Health and Diseases", Marcel Dekker, Nova Iorque, **1998**.
- 60 (a) Romashin, Y. N.; Liu, M. T. H.; Ma, W.; Moss, R. A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 7163-7165. (b) Seyferth, D.; Shih, H. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 2336-2341. (c) Silva, A. M. G.; Faustino, M. A. F.; Tomé, A. C.; Neves, M. G. P. M. S.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 21, 2752-2753.
- 61 Carey, F. A., Sundberg, R. J., "Advanced Organic Chemistry: Part A- Structure and Mechanisms", Kluwer Academic, Nova Iorque, **2000**, pág. 636-651.
- 62 Ghosh, C. K.; Bhattacharyya, A.; Ghoshdastidar, P. P. *Indian J. Chem.* **1987**, 26B, 423-426.

- 63 (a) Cremins, P. J.; Saengchantara, S. T.; Wallace, T. W. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3075-3082. (b) Kumar, K.; Kapoor, R.; Kapur, A.; Ishar, M. P. S. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2023-2025. (c) Sandulache, A.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 105-114.
- 64 Grigg, R.; Gunaratne, H. Q. N. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4457-4460.
- 65 Fitton, A. O.; Kosmirak, M.; Suschitzky, H. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3953-3956.
- 66 Fitton, A. O.; Frost, J. R.; Suschitzky, H.; Houghoton, P. G. *Synthesis* **1977**, *2*, 133-135.
- 67 Figueiredo, A. G. P. R.; Tomé, A. C.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 910-917.
- 68 Jeon, K. O.; Jun, J. H.; Yu, J. S.; Lee, C. K. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2004**, *25*, 1840-1844.
- 69 Sandulache, A.; Silva, A. M. S.; Pinto, D. C. G. A.; Almeida, L. M. P. M.; Cavaleiro, J. A. S. *New J. Chem.* **2003**, *27*, 1592-1598.
- 70 Silva, A. M. S., “*Tese de Doutoramento*”, Universidade de Aveiro, **1993**, (a) pág. 10; (b) pág. 114.
- 71 Ellis, G. P., “*Chromenes, Chromanones and Chromones*”, Jonh Willey & Sons, Nova Iorque, pág. 455, **1977**.
- 72 Gerwick, W. H.; Lopez, A.; Van Duyne, G. D.; Clardy, J.; Ortiz, W.; Baez, A. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1979-1982.
- 73 Gerwick, W. H. *J. Nat. Prod.* **1989**, *52*, 252-256.
- 74 Silva, A. M. S.; Pinto, D. C. G. A.; Cavaleiro, J. A. S.; Lévai, A.; Patonay, T. *Arkivoc* **2004**, *vi*, 106-123.
- 75 Price, W. A.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S. *Heterocycles* **1993**, *36*, 2601-2612.
- 76 Peixoto, F.; Barros, A. I. R. N. A.; Silva, A. M. S. *J. Biochem. Mol. Toxicol.* **2002**, *16*, 220-226.
- 77 Desideri, N.; Conti, C.; Mastromarino, P.; Mastropaolo, F. *Antiviral Chem. Chemother.* **2000**, *11*, 373-381.
- 78 Marinho, J.; Pedro, M.; Pinto, D. C. G. A.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S.; Sunkel, C. E.; Nascimento, M. S. J. *Biochem. Pharmacol.* **2008**, *75*, 826-835.

- 
- 79 Ono, M.; Maya, Y.; Haratake, M.; Nakayama, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 444-450.
- 80 Fernandes, E.; Carvalho, F.; Silva, A. M. S.; Santos, C. M. M.; Pinto, D. C. G. A.; Cavaleiro, J. A. S.; Bastos, M. L. *J. Enz. Inhib.* **2002**, *17*, 45-48.
- 81 Fernandes, E.; Carvalho, M.; Carvalho, F.; Silva, A. M. S.; Santos, C. M. M.; Pinto, D. C. G. A.; Cavaleiro, J. A. S.; Bastos, M. L. *Arch. Toxicol.* **2003**, *77*, 500-505.
- 82 Filipe, P.; Silva, A. M. S.; Morlière, P.; Brito, C. M.; Patterson, L. K.; Hug, G. L.; Silva, J. N.; Cavaleiro, J. A. S.; Mazière, J.-C.; Freitas, J. P.; Santos, R. *Biochem. Pharmacol.* **2004**, *67*, 2207-2218.
- 83 Panico, R., Powell, W. H., Richer, J.-C., “A Guide to IUPAC Nomenclature of Organic Compounds, Recommendations 1993”, Blackwell Science, Oxford, **1993**.
- 84 Pinto, D. C. G., “Tese de Doutoramento”, Universidade de Aveiro, **1996**, (a) pág. 7-8; (b) pág. 10; (c) pág. 126.
- 85 Santos, C.M. M., “Dissertação de Mestrado”, Universidade de Aveiro, **2000**, (a) pág. 7; (b) pág. 9; (c) pág. 79-82; (d) pág. 80; (e) pág. 89-90.
- 86 (a) Mahal, H. S.; Venkataraman, K. *J. Chem. Soc.* **1934**, *part 2*, 1767-1769. (b) Baker, W. *J. Chem. Soc.* **1933**, *part 2*, 1381-1389.
- 87 (a) Makarandi, J. K.; Kumari, V. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 1919-1922. (b) Gaggad, H. L.; Wadodkar, K. N.; Ghiya, B. J. *Indian J. Chem.* **1985**, *24B*, 1244-1247.
- 88 Johnstone, R. A. W.; Rose, M. E. *Tetrahedron* **1979**, *35*, 2169-2173.
- 89 Jain, A. C.; Gupta, R. C.; Khazanchi, R. *Tetrahedron* **1979**, *35*, 413-415.
- 90 Santos, C. M. M., “Tese de Doutoramento”, Universidade de Aveiro, **2007**, (a) pág. 364-365; (b) pág. 377; (c) pág. 381; (d) pág. 165.
- 91 Gaydou, E. M.; Bianchini, J.-P. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1978**, II-43-47.
- 92 Santos, C. M. M.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S. *Synlett* **2007**, *20*, 3113-3116.
- 93 Ryu, I., Matsubara, H., Yasuda, S., Nakamura, H.; Curran, D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12946-12947.
- 94 Williams, D. H.; Fleming, I., “Spectroscopic methods in organic chemistry”, McGraw-Hill Book Company, Londres, **1989**.

- 95 Dewick, P. M., “*Medicinal Natural Products*”, John Wiley & Sons, LDT, Londres, 2<sup>a</sup> edição, pág. 151-154, **2002**.
- 96 Kurkin, V. A. *Chem. Nat. Comp.* **2003**, 39, 123-153.
- 97 Bouaziz, M.; Veitch, N. C.; Grayer, R. J.; Simmonds, M. S. J.; Damak, M. *Phytochemistry* **2002**, 60, 515-520.
- 98 Czompa, A.; Dinya, Z.; Antus, S.; Varga, Z. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **2000**, 333, 175-180.
- 99 Samu, Z.; Nyiredy, S.; Baitz-Gács, E.; Varga, Z.; Kurtán, T.; Dinya, Z.; Antus, S. *Chem. Biodivers.* **2004**, 1, 1668-1677.
- 100 Kurkin, V. A. *Pharm. Chem. J.* **2003**, 37, 189-202.
- 101 Krepkova, L. V.; Sokol'skaya, T. A. *Pharm. Chem. J.* **2007**, 41, 486-488.
- 102 Moss, G. P. *Pure Appl. Chem.* **2000**, 8, 1493-1523.
- 103 Ward, R. S. *Nat. Prod. Rep.* **1999**, 16, 75-96.
- 104 Maitrejean, M.; Comte, G.; Barron, D.; El Kirat, K.; Conseil, G.; Di Pietro, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, 10, 157-160.
- 105 Džubák, P.; Hajdúch, M.; Gažák, R.; Svobodová, A.; Psotová, J.; Walterová, D.; Sedmera, P.; Křen, V. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 3793-3810.
- 106 Křen, V.; Kubisch, J.; Sedmera, P.; Halada, P.; Přikrylová, V.; Jegorov, A.; Cvak, L.; Gebhardt, R.; Ulrichová, J.; Šimánek, V. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 17, 2467-2474.
- 107 Varga, Zs.; Seres, I.; Nagy, E.; Ujhelyi, L.; Balla, G.; Balla, J.; Antus, S. *Phytomed.* **2006**, 13, 85-93.
- 108 Merlini, L.; Zanarotti, A.; Pelter, A.; Rochefort, M. P.; Hänsel, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1980**, 3, 775-778.
- 109 Guz, N. R.; Stermitz, F. R. *J. Nat. Prod.* **2000**, 63, 1140-1145.
- 110 Antus, S.; Baitz-Gács, E.; Bauer, R.; Gottsegen, A.; Seligmann, O.; Wagner, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 12, 1147-1151.
- 111 She, X.; Jin, X.; Pan, X.; Chan, A. S. C.; Yang, T.-K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4567-4570.

- 
- 112 Gu, W.; Jing, X.; Pan, X.; Chan, A. S. C.; Yang, T.-K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6079-6082.
- 113 Gu, W.; Chen, X.; Pan, X.; Chan, A. S. C.; Yang, T.-K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2801-2807.
- 114 Chen, X.; Ren, X.; Peng, K.; Pan, X.; Chan, A. S. C.; Yang, T.-K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 701-704.
- 115 She, X.; Qi, S.; Gu, W.; Pan, X. *J. Chem. Research (S)* **1998**, *8*, 436-437.
- 116 She, X.; Gu, W.; Wu, T.; Pan, X. *J. Chem. Research (S)* **1999**, *2*, 100-101.
- 117 Kuboki, A.; Yamamoto, T.; Taira, M.; Arishire, T.; Ohira, S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 771-774.
- 118 Merlini, L.; Zanarotti, A. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *42*, 3621-3622.
- 119 Sefkow, M. *Synthesis* **2003**, *17*, 2595-2625.
- 120 Sousa, E. P.; Silva, A. M. S.; Pinto, M. M. M.; Pedro, M. M.; Cerqueira, F. A. M.; Nascimento, M. S. J. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 2862-2876.
- 121 Juhász, L.; Kürti, L.; Antus, S. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 866-870.
- 122 Gottlieb, H. E.; Kotlyar, V.; Nudelman, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512-7515.
- 123 Kim, N.-C.; Graf, T. N.; Sparacino, C. M.; Wani, M. C.; Wall, M. E. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 1684-1689.
- 124 Silva, V. L. M., “*Tese de Doutoramento*”, Universidade de Aveiro, **2006**, pág. 66.
- 125 Rao, Y. K.; Rao, C. V.; Kishore, P. H.; Gunasekar, D. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 368-369.
- 126 Catálogo da Aldrich **2007/2008**, pág. 1012.
- 127 Santos, C. M. M.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *23*, 4575-4585.
- 128 Sethi, M. L.; Taneja, S. C.; Dhar, L. K.; Atal, C. K. *Indian J. Chem* **1981**, *20B*, pág. 770-772.
- 129 (a) Dupont, R.; Cotellet, P. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5585-5589. (b) Dupont, R.; Cotellet P. *Synthesis* **1999**, *9*, 1651-1655. (c) Rice, K. C. *J. Med. Chem.* **1977**, *20*, 164-165.



